



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Dipartimento di Psichiatria Neurobiologia
Farmacologia e Biotecnologie**

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“ COMORBIDITA' MEDICHE E DISTURBO
BIPOLARE:
una relazione complessa”**

Relatore

Dott. Giulio Perugi

Candidato

Dott.ssa Belletti Serena

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

A mio figlio Samuele
con infinito amore

Ringrazio il dottor Giulio Perugi per avermi dato l'opportunità e l'onore di lavorare con lui, la dr.ssa Francesca Casalini per la collaborazione preziosa e l'amicizia, il dr Nicola Mosti per l'impostazione generale della Tesi e la grande disponibilità a condividere con me il suo enorme bagaglio culturale.

Un ringraziamento particolare ai miei familiari ed amici che mi hanno sopportato e supportato in questi anni con lo stesso ostinato e commovente amore di sempre.

Dr.^{ssa} Serena Belletti

21 marzo 2012

Indice

Introduzione	Pag. 5
- I disturbi dello “spettro bipolare”	Pag. 10
- Il concetto di “Comorbidità”	Pag. 33
- Disturbo Bipolare e Comorbidità Mediche Generali	Pag. 38
Rassegna della letteratura	Pag. 42
Disturbo Bipolare e Sindrome Metabolica	Pag. 57
Disturbo Bipolare e Sistema Immunitario	Pag. 66
Altre Condizioni Mediche Generali	Pag. 75
Obiettivi dello studio	Pag. 79
Materiale e Metodo	Pag. 81
Strumenti di Valutazione	Pag. 85
Analisi Statistiche	Pag. 90
Risultati	Pag. 95
Discussione	Pag. 105
Appendici	
Tabelle	Pag. 134
Bibliografia	Pag.143

Introduzione

Il Disturbo Bipolare, un tempo noto come malattia maniaco-depressiva, è una sindrome psico-comportamentale cronico-recidivante, ad etiologia idiopatica (ma presumibilmente multifattoriale), dotata di un chiaro carattere eredo-familiare e di una modalità di trasmissione non mendeliana, dunque su base poligenica e – verosimilmente – multifattoriale.

Sul piano psicopatologico, questa condizione morbosa è connotata da alterazioni contro-polari del livello di attività psichica, ora nel senso della depressione (intesa nel senso più ampio dell'inibizione), adesso verso l'eccitamento (ovvero la disinibizione), che investono le sfere istintiva, psicomotoria, affettiva e ideativa. Sul piano clinico, ciò si traduce in anomalie dei livelli di energia e della vitalità, in un'abnorme deviazione della spinta motivazionale e dell'iniziativa, in alterazioni dell'umore (ivi comprendendo emozioni, sentimenti e coloritura dello stato d'animo), in una variabile compromissione della produttività, della forma e del contenuto del pensiero, nonché in alterazioni del comportamento (ad es. disturbi della condotta impulsiva, aggressiva, alimentare e sessuale), che rappresentano l'aspetto fenomenologicamente più evidente – spesso il più distruttivo – e certamente il più rilevante ai fini diagnostici.

Sono altresì presenti peculiari manifestazioni neuro-vegetative e sintomi somatici, che non rappresentano l'esito di condizioni mediche generali, né sono attribuibili a cause iatrogene.

In effetti, la realtà clinica mostra inconfutabilmente che i sintomi affettivi non costituiscono affatto la manifestazione centrale – e tanto meno isolata – della malattia maniaco-depressiva e dei disturbi dell'umore più in generale (e ciò nonostante la stessa denominazione); probabilmente essi non rappresentano che un aspetto secondario del quadro clinico e pertanto soltanto accessorio rispetto alla diagnosi.

Il Disturbo Bipolare comprende in realtà una serie di condizioni affini, forme simili ma tutt'altro che sovrapponibili, aventi caratteristiche qualitative e di gravità anche assai variabili, che più propriamente configurano lo spettro eterogeneo delle sindromi maniaco-depressive. E' questo un gruppo di varianti morbose categoriali e dimensionali, appunto distinte in base alle diverse associazioni sintomatologiche, oltre che per tipologia di decorso ed intensità delle manifestazioni psicopatologiche, quindi con forme talora attenuate, talaltra severe, paucisintomatiche piuttosto che a piena espressività, con andamento cronico-stabile, o più caratteristicamente remittente e ricorrente.

Mentre l'identificazione delle forme più pronunciate – per quanto difficili da trattare – tende ad essere particolarmente agevole, è certamente problematica l'individuazione delle condizioni più attenuate e soprattutto la discriminazione tra queste e la “normalità”, in quella zona di confine dove vengono collocate le disposizioni temperamentali, le impronte caratteriali e i più discutibili disturbi di personalità. D'altro canto, un simile dilemma si propone inevitabilmente ogniqualevolta debbano considerarsi aspetti dimensionali piuttosto che categoriali, come ad es. avviene nel caso dell'ipertensione, del diabete, delle iperlipemie, etc... Inoltre, il compito dello psichiatra è in questo senso reso ancor più arduo dalla completa inutilità della diagnostica per immagini e dalla mancanza di un qualsiasi riscontro laboratoristico, ovvero di una misurazione biologica quantitativa, quindi di una eventuale soglia di cut-off convenzionale, necessaria almeno per stabilire dei criteri operativi attendibili. Di fatto, un confine netto tra normalità e patologia, ovvero fra equilibrio psico-affettivo stabile e malattia maniaco-depressiva, non può essere precisamente collocato, per cui starà ogni volta alla sensibilità del clinico, l'onere e la responsabilità di una sua individuazione. In questo senso, laddove non sia dirimente l'esame obiettivo, ovvero la valutazione degli elementi esteriori indicativi di malattia, come ad es. variazioni della psicomotricità, dell'espressività mimica, dell'abbigliamento, di eloquio, gestualità, del comportamento più generale, sarà opportuno considerare il

grado di disagio soggettivo riferito dal paziente e valutare l'eventuale compromissione del livello di funzionamento, indagine che andrebbe preferibilmente corroborata dalle informazioni aggiuntive fornite dai familiari.

Purtroppo, nonostante l'applicazione e l'utilità di tali procedure, sostenute e consolidate dall'esperienza della pratica clinica e ad onta degli sforzi di classificazione nosografica attuati con l'introduzione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali, il problema della delimitazione delle sindromi psico-affettive persiste pressoché immutato. In effetti, la valutazione anche scrupolosa degli item proposti e la loro stessa definizione, conservano inevitabilmente un carattere arbitrario, artificioso, addirittura aleatorio, ciò che compromette la riproducibilità delle diagnosi psichiatriche, a ragione considerate tra le meno attendibili nell'intero panorama delle discipline mediche.

Il maggiore ostacolo alla progressione della ricerca psichiatrica è per l'appunto costituito dall'assenza di validi marker biologici. D'altro canto, l'individuazione dei fattori genetici e bio-molecolari implicati nel percorso etiopatogenetico del Disturbo Bipolare, richiederebbe la selezione di campioni dall'endo-fenotipo sufficientemente omogeneo, strategia resa inattuabile dalla mancanza di inequivocabili dati di laboratorio cui far riferimento. Si configura dunque un circolo vizioso tenace e di difficile risoluzione, a fronte del quale neuroscienziati e ricercatori clinici esperiscono frustranti sentimenti di impotenza, quando non di inutilità. Tuttavia, come spesso accade in medicina, un'attenta osservazione dei fenomeni morbosi, la raccolta di informazioni cliniche dettagliate e l'analisi statistica di ciò che a prima vista appare essenzialmente frutto del caso, sembra volerci suggerire la soluzione del problema, od almeno ci propone degli indizi, per quanto essi, ad oggi, abbiano una parvenza decisamente sibillina. Sta di fatto che, letteratura scientifica e pratica medica quotidiana, hanno di frequente rilevato significative associazioni tra il Disturbo Bipolare e ben precise condizioni mediche generali. Secondo il nostro modesto parere, tali indicazioni di correlazione potrebbero

non essere soltanto casuali, bensì dotate di una valenza deterministica; sarebbero cioè da porre in un rapporto di causa/effetto, scritto in un linguaggio che, solo per adesso, non si è capaci di leggere.

In questo contesto, ci è sembrato opportuno raccogliere la sfida ed avviare una ricerca pionieristica, per quanto numericamente limitata e soltanto preliminare, che si muovesse nella direzione poco esplorata dell'indagine biologica ed in particolare nel senso di una rivalutazione – intanto almeno statistica – delle associazioni esistenti tra Disturbo Bipolare e patologia medica.

I Disturbi dello “Spettro Bipolare”

Le alterazioni dell'umore sono tradizionalmente considerate lungo una sola dimensione, per cui si parla di *flessione dell'umore* od *umore flessso* (*depressione*), di *umore in asse o normo-orientato* (*eutimia, normoforia*), di *elevazione dell'umore* od *umore espanso* (*ipomania, mania*). E' infine dalla compenetrazione di sintomi depressivi ed eccitativi che si genera il peculiare quadro dello *stato misto*.

Pertanto, i quadri clinici essenziali riscontrabili nel contesto dei disturbi dell'umore sono quattro ed includono l'episodio depressivo, l'episodio ipomaniacale, l'episodio maniacale e l'episodio misto. In realtà, la delimitazione dell'episodio ipomaniacale, individuato quale forma attenuata della fase di eccitamento maniacale, è non di rado argomento di serrata disquisizione.

Ad ogni modo, secondo l'attuale classificazione proposta nel Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali, i disturbi dell'umore appartenenti al cosiddetto "*spettro bipolare*", ovvero i quadri un tempo complessivamente indicati col termine probabilmente più appropriato di *malattia maniaco-depressiva* e sostanzialmente caratterizzati da un'alternanza fra le condizioni contro-polari di eccitamento ed inibizione psico-affettivo-comportamentale, comprendono il *Disturbo Bipolare di I tipo*, il *Disturbo Bipolare di II tipo*, il *Disturbo Ciclotimico* e la categoria residua del *Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato*.

Tra le *variabili predittive* di un'evoluzione bipolare si annoverano il temperamento pre-morboso affettivo (ognuno di essi, ma soprattutto i sottotipi ciclotimico ed irritabile), l'esordio precoce (ovvero prima dei 30 anni), il primo episodio nel post-partum, la familiarità positiva, la presenza di melanconia, una maggiore gravità clinica dell'episodio, il riscontro di sintomi psicotici, le recidive ravvicinate a meno di 3-5 anni dall'esordio.

Banalmente, il principale predittore di successive ricorrenze è rappresentato

dal numero di episodi morbosi precedenti.

Disturbo Bipolare di I tipo

Le ricerche epidemiologiche effettuate su ampi campioni della popolazione generale, indicano per questa condizione una prevalenza lifetime che oscilla fra lo 0,4 e l'1,6%.

La caratteristica essenziale del Disturbo Bipolare di I tipo è un decorso clinico caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi maniacali o misti. Nella maggior parte dei casi, gli episodi maniacali o misti sono alternati ad uno o più episodi depressivi, anche se questi non sono affatto necessari alla formulazione della diagnosi. In effetti, nel 2-10% dei casi si verificano esclusivamente ricadute maniacali, forme queste ultime che mostrano più spesso un esordio tardivo ed una prognosi relativamente benigna.

Sembra che la polarità d'esordio del Disturbo Bipolare sia condizionata dal sesso, avvedendo più spesso con un episodio depressivo nelle femmine e con una fase maniacale nei maschi; tuttavia, non si esclude che questa possa esser preceduta da un episodio depressivo misconosciuto, che negli uomini – per ragioni culturali – è più difficile da raccogliere. Nel successivo decorso, se tra le donne prevalgono le ricadute depressive, nei maschi le fasi di opposta polarità tendono ad equivalersi (per frequenza ma non per durata).

Il Disturbo Bipolare di I tipo poggia su una solida base eredo-familiare. E' il disturbo dell'umore più grave, comportando un alto numero di ospedalizzazioni, un elevato rischio di suicidio ed un marcato disadattamento personale e/o socio-lavorativo, anche in relazione alla facile evoluzione in cronicità.

L'Episodio Maniacale

Nel corso dell'episodio maniacale è possibile individuare una *fase d'esordio*, una *fase di stato* ed una *fase di risoluzione*.

Tra i fattori di rischio capaci di favorire lo sviluppo dell'eccitamento

maniacale nei soggetti vulnerabili vi sono la drastica riduzione del tempo totale di sonno, l'uso di farmaci (antidepressivi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei), l'abuso di sostanze voluttuarie dotate di azione psicostimolante (come il caffè, la nicotina, le amfetamine, la cocaina, etc...).

Solitamente la fase d'esordio dell'episodio maniacale è più repentina rispetto a quella della depressione: se alcune volte la mania conclamata è annunciata da sintomi prodromici, quali ad es. risvegli precoci associati a senso di benessere, di incremento delle energie e di rinnovato ottimismo, che insistono per 3-4 giorni, determinando solitamente un favorevole incremento della produttività ed un miglioramento delle performance più in generale, altre volte si assiste ad un brusco viraggio dell'umore, fenomeno noto come *switch espansivo* e che consiste nell'improvviso transito dall'eutimia (o dalla depressione) alla fase di stato della mania, che può avvenire in poche ore, non di rado dopo una notte insonne.

La *fase di stato* della mania ha una durata media statisticamente inferiore a quella dell'episodio depressivo e si aggira sui 4-6 mesi. Ad essa segue la *fase di risoluzione*, in genere piuttosto rapida (giorni, settimane), cui può far seguito un periodo di eutimia, una fase depressiva, oppure ancora un Episodio Misto.

Colto nella sua fase di stato, l'episodio maniacale è definito dal DSM-IV-TR come:

- A. *Un periodo definito di umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo od irritabile, della durata di almeno una settimana (o di qualsiasi durata se è necessaria l'ospedalizzazione).*
- B. *Durante il periodo di alterazione dell'umore, tre (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti a un livello significativo (quattro se l'umore è solo irritabile):*
 - 1) *autostima ipertrofica o grandiosità*
 - 2) *diminuito bisogno di sonno (per es., si sente riposato dopo solo 3 ore di sonno)*
 - 3) *maggior loquacità del solito, oppure continua spinta a parlare*
 - 4) *fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente*
 - 5) *distraibilità (cioè, l'attenzione è troppo facilmente deviata da stimoli esterni non*

importanti o non pertinenti)

- 6) *aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) oppure agitazione psicomotoria*
- 7) *eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati).*
- C. *I sintomi non soddisfano i criteri per l'episodio misto.*
- D. *L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.*
- E. *I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco o altro trattamento) o di una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).*

Nota: *Episodi simil-maniacali chiaramente indotti da un trattamento somatico antidepressivo (per es., farmaci, terapia elettroconvulsivante, light therapy) non dovrebbero essere considerati per una diagnosi di Disturbo Bipolare I*

La mania è dunque una *sindrome di eccitamento (psico)affettivo endogeno*, ovvero a genesi autoctona, caratterizzata dall'esaltazione morbosa, pervasiva, protratta ed altrimenti ingiustificata, di sentimenti vitali ed emozioni, nonché delle pulsioni istintive. Un tale stato di elazione¹ patologica si associa tipicamente ad un senso di autostima ipertrofica, di ottimismo e di facilità nel perseguimento dei propri obiettivi, che sottendono sentimenti di sicurezza e di potenza, spesso clamorosamente ostentati. Tuttavia, piuttosto che dall'euforia, l'umore espanso è contraddistinto da un aspecifico ampliamento della *risonanza affettiva* e dalla *labilità emotiva*, ovvero da una sostanziale instabilità dell'umore. Nell'episodio maniacale sono infatti tutt'altro che rare le oscillazioni contropolari: il paziente, adesso ludico, gioioso, può rapidamente scivolare verso un cupo pessimismo, per poi tornare altrettanto repentinamente

¹ Superbia, alterigia, boria.

alla più smodata ilarità. Inoltre, benché tendenzialmente socievole e comunicativo, qualora contrastato, può facilmente divenire polemico, irascibile, aggressivo o addirittura violento. L'aspetto peculiare della labilità emotiva maniacale è ben inquadrato dalla frase di Schule, il quale affermava come nulla fosse durevole in mania se non la trasformazione².

Caratteristica dell'episodio maniacale è inoltre l'accelerazione del flusso ideativo (*tachipsichismo*), che è il prodotto di una facilitazione dei processi associativi. D'altro canto, se ad un livello moderato di eccitamento le associazioni rispettano i principi elementari della logica, in un momento di gravità successivo si può riscontrare il cosiddetto *allentamento dei nessi associativi*: i collegamenti tra le idee tendono a farsi più superficiali, magari realizzandosi per rima o per somiglianza fonetica. Nelle forme più severe accelerazione ideativa ed allentamento dei nessi associativi possono giungere a configurare la cosiddetta *fuga delle idee* (o *pensiero fuggente*), in cui si assiste allo smarrimento della tendenza determinante del flusso ideico, ovvero alla perdita della direzionalità. Nei gradi più estremi di fuga delle idee si perde ogni residuo legame di concatenazione, ciò che configura il cosiddetto "*pensiero scucito*" e che esita nella peculiare "*insalata di parole*".

Nelle forme più gravi di mania è poi frequente il rilievo di una riduzione della capacità attentiva: il focus si sposta continuamente ed è spesso catturato da stimoli secondari o irrilevanti rispetto al raggiungimento degli obiettivi prefissati. Di fatto, questa marcata *distrattibilità* costituisce motivo di profonda perturbazione di ogni attività finalizzata.

La ricca produzione ideativa del paziente maniacale, talora spinta sino all'*ideorrea*³, converge su alcuni contenuti ad impronta espansiva: frequenti sono i progetti vanagloriosi, i temi di grandezza, la millanteria, la fabulazione ludico-fantastica. In alcuni casi i temi di grandezza giungono ad assumere intensità francamente delirante. Abbiamo allora i *deliri di ambizione* (il

² "Nulla è durevole in mania se non la trasformazione." (Schule,1880).

³ Affollamento ideico.

paziente ritiene di possedere notevoli qualità psichiche o fisiche), i *deliri di riforma* (il paziente crede fermamente di poter rivoluzionare l'assetto socio-politico o religioso vigente), i *deliri inventori* (il paziente si attribuisce invenzioni o scoperte geniali), i *deliri genealogici* (il paziente è convinto di discendere da una genealogia illustre), i *deliri di potenza* (si identifica con personaggi influenti), i *deliri megalomani* (nella *megalomania* il paziente è convinto di possedere poteri psico-fisici straordinari, giungendo talora a ritenersi immortale), i *deliri mistico-religiosi* (il paziente godrebbe di un contatto privilegiato col divino), i *deliri di enormità* (il paziente crede di avere un corpo immenso, immortale e totipotente, che spesso colloca al centro dell'universo), i *deliri d'amore* ovvero l'*erotomania di Esquirol* o *sindrome dell'amante immaginario di De Clérembault*, che consiste nella convinzione di essere amato da una persona in realtà ignara. Non rari anche i *deliri di infedeltà* (impropriamente definiti *deliri di gelosia*), ovvero il convincimento delirante di essere traditi dal proprio partner; a questa conclusione, che se nella sostanza può anche coincidere col vero, il paziente giunge tuttavia in maniera del tutto paralogica ed in assenza di prove concrete ed incontrovertibili.

La mania si manifesta anche sul piano volitivo e motivazionale, caratterizzandosi per un marcato incremento dell'iniziativa, ovvero un'esasperata spinta verso l'azione. In effetti, se l'inibizione rappresenta l'esito comportamentale caratteristico della depressione, nella mania, sua controparte speculare, la diagnosi è sovente resa possibile dalle manifestazioni di disinibizione ed attivazione comportamentale.

La sindrome di eccitamento coinvolge caratteristicamente anche la sfera motoria: il paziente in stato maniaco mostra una mimica ed una gestualità accentuate, iper-espressive, teatrali, associate ad una motricità vivace ed accelerata, che può oscillare fra la semplice irrequietezza motoria e l'agitazione franca. L'eloquio, rapido e sostenuto, è spesso interrotto da esclamazioni,

turpiloquio⁴, giochi di parole e audaci battute di spirito. L'incrementata pressione del linguaggio ("*spinta a parlare*"), che si manifesta con loquacità, prolissità, logorrea, può spingersi fino a configurare il cosiddetto "*fiume di parole*". In tali circostanze il paziente tende a scivolare di digressione in digressione, in una progressiva rotta di deriva.

La festinazione⁵ ideo-verbo-motoria si inserisce in una più generica tendenza all'iperattività. Questa, se non esasperata, può di fatto condurre ad un aumento della produttività e delle performance ma, quando troppo accentuata, implica una progressiva disorganizzazione del comportamento, fino a concludere nel cosiddetto *affaccendamento afinalistico*.

Tra le manifestazioni comportamentali osservabili nella mania abbiamo inoltre l'incremento della proposizione progettuale (*iperprogettualità*), il coinvolgimento in attività ad alto tenore di rischio, associato a sottovalutazione delle potenziali conseguenze negative, la *prodigalità*, ovvero la tendenza ad effettuare spese inutili od eccessive, l'abuso di sedativi e psicostimolanti, l'aggressività verbale e/o fisica, che può sfociare nelle crisi clastiche o pantoclastiche⁶ del *furore maniacale*, come in violenza eterodiretta⁷, l'intrusività od i comportamenti comunque inadeguati nelle relazioni interpersonali: il paziente tende infatti a divenire inopportuno e privo di ritegno, mostrandosi disinibito, volgare e talora sessualmente promiscuo. Sul piano somatico e neurovegetativo sono caratteristici il senso di benessere fisico, la ridotta sensibilità al caldo e al freddo, agli stimoli dolorosi, l'aumento dei livelli di energia, che si riflette in un'apparente instancabilità, il ridotto bisogno di sonno, che può spingersi fino all'*insonnia totale*, l'accentuazione della libido, fino alla "*satiriasi*" ed alla "*ninfomania*"⁸, nel maschio e nella femmina rispettivamente.

⁴ Imprecazioni, bestemmie, parolacce.

⁵ Fretta, premura.

⁶ Dal greco *pantós* = tutto e *klastós* = spezzato rotto.

⁷ Diretta verso le persone.

⁸ Ipersessualità maschile e femminile rispettivamente.

Carlson & Goodwin (1973) hanno proposto di suddividere il periodo di stato in tre stadi aventi gravità progressivamente crescente:

lo *stadio I* è fondamentalmente caratterizzato dall'euforia e dall'iperattività;

lo *stadio II* è dominato da labilità emotiva, agitazione psicomotoria e deliri.

Nello *stadio III* prevalgono disorganizzazione psichica e bizzarre comportamentali.

Tali stadi sono talora osservabili durante il decorso di un singolo episodio maniacale; purtroppo, la transizione dall'una all'altra fase avviene in tempi estremamente variabili da caso a caso e rimane in molti frangenti misconosciuta sino alle forme più eclatanti.

L'Episodio "Misto"

Riportiamo di seguito i criteri diagnostici DSM-IV-TR per l'Episodio Misto:

- A. *Risultano soddisfatti i criteri sia per l'Episodio Maniacale che per l'Episodio Depressivo Maggiore (eccetto per la durata), quasi ogni giorno, per almeno 1 settimana.*
- B. *L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali, o da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri, oppure sono presenti manifestazioni psicotiche.*
- C. *I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., un droga di abuso, un farmaco o un altro trattamento), o di una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).*

Nota: *gli episodi simil-misti chiaramente indotti da un trattamento somatico antidepressivo (per es., farmaci, terapia elettroconvulsivante, light therapy) non dovrebbero essere considerati per una diagnosi di Disturbo Bipolare I.*

La definizione del DSM-IV-TR – che descrive l'Episodio Misto come uno stato affettivo morboso generato dalla perfetta commistione di sintomi eccitativi e sintomi depressivi – è sicuramente riduttiva ed in quanto tale conduce inevitabilmente ad una sottostima della condizione. In realtà, gli stati

misti costituirebbero l'espressione centrale del Disturbo Bipolare, rappresentando la più comune forma di presentazione della malattia e quella che tra l'altro reca le peggiori implicazioni prognostico-terapeutiche. Ci sembra pertanto opportuno fornire una descrizione più realistica della condizione, che si caratterizza piuttosto per il disarmonico accoppiamento di eccitamento ed inibizione a carico di umore, ideazione e (psico)motricità, ovvero da un diverso livello di attivazione (e di polarità opposta) per le succitate funzioni psichiche. Il SNC non è dunque globalmente in uno stato di contemporanea sovra-stimolazione e depressione, condizione che sarebbe peraltro difficile da concepire, mentre verrebbe a trovarsi in una condizione di inconciliabilità del livello di attivazione delle diverse strutture nervose che si suppone sottendano specifiche funzioni psichiche.

Alcuni pazienti maniaco-depressivi mostrano ricadute affettive esclusivamente del tipo misto, cioè soggetti nei quali non vengono mai a realizzarsi i quadri di mania euforica e di depressione melanconica tipici. Secondo alcuni autori, questi soggetti rappresenterebbero in realtà la maggior parte dei pazienti maniaco-depressivi.

L'insorgenza degli stati misti, in alcuni casi spontanea, è del resto favorita dall'abuso di sedativi (alcool, benzodiazepine, barbiturici) e psicostimolanti (cafeina, nicotina, cocaina, amfetamine). Nella pratica clinica può d'altro canto costituire l'esito indesiderato di una terapia antidepressiva.

Esso rappresenta la condizione psicopatologica a più alto rischio suicidario: è stato stimato che la maggior parte dei tentativi di suicidio venga attuata durante le fasi miste piuttosto che nel contesto di un episodio depressivo. In effetti, nella depressione "pura", l'inibizione ideativa e psicomotoria sono solitamente tali da frenare qualsiasi tipo di iniziativa, per quanto virtualmente desiderata. Particolarmente a rischio saranno pertanto quegli stati misti caratterizzati da depressione dell'umore associata a disinibizione psicomotoria. E' in queste condizioni, spesso accompagnate a ideazione delirante, che possono essere progettati e realizzati i cosiddetti "*suicidi allargati*", ovvero

estesi ai propri familiari e talora effettuati con intento salvifico⁹.

Stati misti transitori sono facilmente osservabili nelle fasi di transizione tra episodi maniacali e depressivi puri o viceversa, in quanto lo switch delle funzioni psichiche coinvolte può verificarsi in “scostamento di fase”. Si tratta spesso di condizioni ad elevata instabilità, caratterizzate da rapide oscillazioni dell’umore, con alternanza tra l’euforia, la disforia, l’ansia terrificata, la depressione, fino alla “fibrillazione affettiva”, che di fatto coincide con la *paralisi emotiva* (*perplexità*). Vi sono poi fluttuazioni di energia e dell’iniziativa psicomotoria, ora nel senso dell’inibizione e fino all’arresto motorio (*acinesia*), adesso verso la disinibizione della sfera istintivo-pulsionale e motoria, con irrequietezza, eccitamento od agitazione psicomotoria, sia in forma organizzata, che francamente caotica e disorganizzata, come una sorta di “fibrillazione dell’iniziativa psicomotoria”, ciò che può esitare nei quadri dell’*affaccendamento afinalistico* e delle *sindromi catatoniche*¹⁰. Sono infine caratteristiche le oscillazioni della produttività del pensiero tra l’affollamento ideico (*ideorrea*), la fuga delle idee e la *paralisi ideativa* (*stupor*), condizione quest’ultima che potrebbe essere interpretata alla stregua di una “fibrillazione del pensiero”.

In tali circostanze non è insolito lo sviluppo di una fenomenica psicotica (deliri, allucinazioni). A questo proposito, è stato stimato che le forme psicotiche possano rappresentare fino al 50% degli stati misti e che non di rado vadano incontro alla cronicizzazione, quando per *stati misti cronici* si intendono propriamente forme “cristallizzate” con durata pari ad almeno 2 anni. E’ bene sottolineare che questi quadri pongono spinosi problemi di

⁹ In questi casi il paziente mette in atto l’estremo gesto animato dal desiderio o dall’illusoria convinzione di “aiutare” i propri cari ad uscire da una situazione ritenuta altrimenti insostenibile.

¹⁰ Consistono essenzialmente in: *stupor catatonico, eccitamento o furore catatonico, catatonismo, ostruzione, oppositività, negativismo, ambitendenza, obbedienza automatica, automatismo di imitazione, cooperazione, flessibilità cerea, catalessia, perseverazione psicomotoria, manierismi, stereotipie, bizzarrie comportamentali*.

diagnosi differenziale con i disturbi dello spettro schizofrenico.

L'Episodio Depressivo Maggiore (EDM)

Consiste in un singolo episodio depressivo di intensità lieve, moderata o grave, con o senza sintomi psicotici (allucinazioni, deliri).

E' in assoluto il disturbo dell'umore più frequente: nel corso della vita, la probabilità di sviluppare un EDM oscilla tra il 10 ed il 25% nelle donne e tra il 5 ed il 12% nei maschi. Inoltre, sono tutt'altro che rare le recidive, con una probabilità calcolata intorno al 50% nei primi 2 anni di malattia ed intorno al 78% nei dieci anni successivi. E' bene sottolineare che in circa il 50% dei casi la Depressione Maggiore rappresenta soltanto la modalità di esordio di un disturbo affettivo più complesso (come ad es. un Disturbo Bipolare).

Parimenti a quanto accade nelle fasi di eccitamento, nel corso dell'episodio depressivo si possono individuare una *fase d'esordio*, che è più spesso progressiva ed è frequentemente preannunciata da disturbi del pattern ipnico. All'esordio segue la cosiddetta *fase di stato*, che nel soggetto non sottoposto ad alcun trattamento mostra una durata media complessiva pari a 6-8 mesi ed è caratterizzata dalla maggiore espressività sintomatologica. Il periodo di stato esita infine nella *fase di risoluzione*, che può essere anche più rapida dell'esordio ed è spesso preannunciata dalla normalizzazione del pattern ipnico.

Nella sua fase di stato, questa condizione è ben descritta dai criteri diagnostici del *DSM-IV-TR*¹¹ per l'episodio depressivo maggiore:

A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Nota: non includere sintomi chiaramente dovuti ad una condizione medica generale, o deliri od allucinazioni incongrui all'umore.

¹¹ Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – IV edizione – Text Revision.

1. *Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per es., si sente triste o vuoto) o come descritto da altri (per es., appare lamentoso). Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile.*
2. *Marcata diminuzione di interesse o piacere (anedonia) per tutte, o quasi tutte le attività, per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato dagli altri)*
3. *Significativa perdita di peso, senza essere a dieta, od aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione od aumento dell'appetito quasi ogni giorno.*

Nota: nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali.

4. *Insonnia od ipersonnia quasi ogni giorno.*
5. *Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato)*
6. *Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno (astenia e adinamia, rispettivamente – NdA)*
7. *Sentimenti di autosvalutazione e di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi ogni giorno (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per essere ammalato)*
8. *Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva od osservata dagli altri)*
9. *Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, od un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.*

B. I sintomi non soddisfano i criteri per un episodio misto.

C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre aree importanti.

D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un medicamento) o di una condizione medica generale (per es., ipotiroidismo).

E. I sintomi non sono meglio giustificati da Lutto, cioè, dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di 2 mesi, o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o

rallentamento psicomotorio.

Molto spesso è il paziente stesso ad avvertire la differenza fra la normale tristezza e la depressione: in effetti l'umore depresso è più intenso, persistente, fisso ed è scarsamente sensibile alle sollecitazioni esterne.

L'altro sintomo nucleare della depressione è rappresentato dalla dimensione *ipoedonismo-anedonia*, rispettivamente riduzione od abolizione della capacità di provare piacere per le attività che di norma costituiscono fonte di gratificazione per lo stesso paziente. La perdita di piacere si accompagna inevitabilmente ad una contrazione degli interessi abituali, che può spingersi fino alla loro perdita. Parallelamente si registra una riduzione della spinta motivazionale, che si riflette in una contrazione o nella abolizione volontà ed iniziativa, fenomeni rispettivamente noti con i termini *ipobulia* ed *abulia*. Caratteristica a questo proposito è la difficoltà o l'incapacità di prendere decisioni.

Peculiare della variante *melanconica* è la contrazione della risonanza affettiva, ovvero una riduzione della gamma emotiva in risposta agli avvenimenti, che nei casi più pronunciati può giungere alla spiacevole sensazione di non riuscire più a provare sentimenti. Questa penosa sensazione di "ipo-anestesia" affettiva viene indicata col termine di *sentimento della mancanza di sentimenti* (od anche come "*depersonalizzazione affettiva*"), sintomo che il soggetto vive con disagio, spesso facendosene una colpa. Al contrario, nella depressione "atipica" la reattività emotiva è conservata o addirittura esacerbata (iper-reattività emotiva).

Il paziente può inoltre mostrare un variabile grado di rallentamento psichico (*bradipsichismo*), che può spingersi sino all'arresto del pensiero (*stupor ideativo*). Il depresso tende ad insistere su pochi contenuti, sui quali rimugina in chiave pessimistica. La polarizzazione del pensiero è incentrata su temi ricorrenti e caratteristici come ad es. idee di autosvalutazione, di inadeguatezza e indegnità, fondamentalmente correlate alla contrazione dell'autostima, temi

colpa, di inutilità, di sconfitta, idee di impoverimento, di miseria e di rovina, temi di inguaribilità, pensieri di morte, propositi suicidi, etc... Di fatto, in alcuni casi il paziente passa da un'ideazione prevalente al delirio franco, ovvero alla ferma convinzione, sostenuta con caparbia tenacia nonostante ogni prova del contrario, ciò che configura la cosiddetta *depressione psicotica*. Generalmente il contenuto dei deliri tenderà ad essere congruo, ovvero in linea con la polarità affettiva. Caratteristici sono ad esempio i *deliri di colpa od autoaccusa* (il paziente può ritenersi responsabile di fatti non commessi o di mancanze in realtà veniali), i *deliri di miseria, di povertà o di rovina* (il paziente è convinto di essere economicamente compromesso o di essere caduto in disgrazia), i *deliri ipocondriaci* (che consistono nell'assoluta convinzione di essere affetto da una terribile malattia, in assenza di lesioni somatiche obiettivamente rilevabili), etc...

Sul piano motorio, la depressione e in ispecie le gravi forme melanconiche, può associarsi ad un variabile grado di compromissione della motricità intenzionale. Si possono infatti rilevare *inerzia motoria, rallentamento*, talora spinto fino all'*arresto motorio*, come nella grave condizione dello *stupor depressivo*. Sono inoltre presenti gestica ipomobile, andatura lenta e strascicata, eloquio rallentato, monotono, riduzione della mimica facciale (*facies ipomimica*) od espressioni caratteristiche del volto: si ricorda ad es. il cosiddetto "*omega depressivo*", tracciato dal corrugarsi della fronte in un espressione di sofferenza che ricorda l'omonima lettera greca.

La depressione differisce dalla comune tristezza fisiologica anche per l'intervento di peculiari alterazioni neurovegetative, tra le quali disordini del sonno (*insonnia terminale*, ovvero *risvegli precoci*, versus *ipersonnia*, come osservato nella depressione melanconica ed "atipica", rispettivamente), alterazioni dell'appetito (iporessia-anoressia, versus iperfagia), deficit della libido (desiderio ipoattivo, anorgasmia, disturbi dell'erezione fino all'impotenza sessuale), variazioni circadiane dei livelli di energia (miglioramento serotino versus peggioramento serotino nella depressione

melanconica rispetto a quella atipica). Sono inoltre possibili segni e sintomi somatici quali stipsi, oligomenorrea od amenorrea, cefalea, dispepsia, disturbi genitourinari, dolore psicogeno¹²; secondo alcuni autori questi sintomi sostituirebbero le manifestazioni affettive, costituendo i cosiddetti “*equivalenti depressivi*”. Si tratterebbe cioè di forme di *depressione mascherata* in cui il sintomo fisico nasconde il colorito triste dell’umore.

Innegabile il substrato organico della depressione, come dimostrato dallo sviluppo di manifestazioni fisiche obiettivabili, segni che certi autori considerano alla stregua di marker biologici della depressione melanconica; tali sono ad es. il rallentamento delle risposte vasomotorie e l’ipotensione ortostatica in particolare, i disturbi del pattern ipnico (ridotta latenza REM, come evidenziato dal tracciato polisonnografico), l’alterazione del test di soppressione al desametazone¹³, la disregolazione dei ritmi cronobiologici circadiani come ad es. l’anticipo di fase, che poi giustificerebbe l’insonnia terminale (risvegli precoci). Nella depressione melanconica l’orologio biologico (attività ritmico-periodica del nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo) e le funzioni neurovegetative da esso regolate, tendono infatti ad anticipare il ciclo luce-buio, mentre normalmente avverrebbe perfettamente il contrario¹⁴.

Dall’analisi delle manifestazioni neurovegetative emergono elementi distintivi di due forme depressive sostanzialmente differenti: la depressione “*endogena o melanconica*” e la depressione “*reattiva od atipica*”. Infatti, mentre la *melanconia* si caratterizza per la cosiddetta *alternanza diurna classica*, ovvero la tendenza al miglioramento serotino di umore, energie ed

¹² Dolore per il quale non sia dimostrabile una base organica.

¹³ Nel 50% dei depressi melanconici la somministrazione serale di desametazone non inibisce il picco cortisolemico del mattino successivo. Considerano questa anomalia alla stregua di un marker della depressione endogena.

¹⁴ Il periodo endogeno circadiano corrisponde infatti a poco meno di 25 ore, per cui è in *ritardo di fase* rispetto al periodo di rotazione terrestre e verrebbe quotidianamente risincronizzato dalla luce solare da un lato, per il tramite del tratto retino-ipotalamico e dell’oscurità dall’altro, per il tramite della melatonina, ormone derivato dalla serotonina e rilasciato dalla ghiandola pineale (epifisi).

iniziativa, la *depressione atipica* disvela un'*alternanza diurna inversa*, ovvero un'opposta tendenza al peggioramento serotino. Inoltre, se nella melanconia si ha iporessia od anoressia, nelle forme atipiche si ha piuttosto iperfagia, con craving (ovvero desiderio incoercibile) per i carboidrati, i dolci ed il cioccolato in particolare. La depressione "atipica" è inoltre caratterizzata da ipersonnia piuttosto che insonnia, con esasperazione del ritardo di fase nel ciclo sonno-veglia, astenia con senso di *paralisi plumbea* degli arti. Tuttavia, la differenza più importante tra le forme depressive classiche e quelle atipiche consisterebbe nella *reattività dell'umore*, che in queste ultime risulta essenzialmente conservata.

Disturbo Bipolare di II tipo

La caratteristica essenziale del Disturbo Bipolare di II tipo è un decorso clinico caratterizzato da almeno un Episodio Depressivo Maggiore (vedi paragrafo dedicato), intervallato da almeno un Episodio Ipomaniacale spontaneo (di seguito descritto).

In termini epidemiologici, la prevalenza lifetime del disturbo si collocherebbe intorno allo 0,5%, ma è molto probabile che questo dato stimi la condizione con ampio difetto.

L'Episodio Ipomaniacale

Secondo il DSM-IV-TR, l'Episodio Ipomaniacale è definito come:

- A. *Un periodo definito di umore persistentemente elevato, espansivo o irritabile, che dura ininterrottamente per almeno 4 giorni, e che è chiaramente diverso dall'umore non depresso abituale.*
- B. *Durante il periodo di alterazione dell'umore tre (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti ad un livello significativo (4 se l'umore è solo irritabile):*
 - 1) *autostima ipertrofica o grandiosa*
 - 2) *diminuito bisogno di sonno (per es., sentirsi riposato dopo solo 3 ore di sonno)*
 - 3) *maggiore loquacità del solito, oppure continua spinta a parlare*
 - 4) *fuga delle idee o esperienza soggettiva che i pensieri si succedano rapidamente*

- 5) *distraibilità (cioè l'attenzione è facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti)*
- 6) *aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale), oppure agitazione psicomotoria*
- 7) *eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un alto potenziale di conseguenze dannose (per es., eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconveniente, investimenti in affari avventati)*
- C. *L'episodio si associa ad un chiaro cambiamento nel modo di agire, che non è caratteristico della persona quando è asintomatica.*
- D. *L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel modo di agire sono osservabili dagli altri.*
- E. *L'episodio non è abbastanza grave da provocare una marcata compromissione in ambito lavorativo o sociale, o da richiedere l'ospedalizzazione, e non sono presenti manifestazioni psicotiche.*
- F. *I sintomi non sono dovuti all'azione fisiologica diretta di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco o un altro trattamento), o ad una condizione medica generale (per es., ipotiroidismo).*

Nota: *episodi simil-ipomaniacali chiaramente indotti da un trattamento somatico antidepressivo (per es., farmaci, terapia elettroconvulsivante, light therapy), non dovrebbero essere considerati per la diagnosi di Disturbo Bipolare II.*

L'Episodio Ipomaniacale non dovrebbe essere confuso con gli intervalli liberi, ovvero con le giornate di eutimia che seguono la risoluzione di un Episodio Depressivo Maggiore.

La discriminazione tra *mania* ed *ipomania* codificata dal DSM-IV è in realtà alquanto artificiosa poiché si basa su mal quantificabili criteri di gravità e di durata: affinché si possa diagnosticare un'"ipomania", è ad es. necessario che la condizione si protragga per almeno 4 giorni, ciò che esclude tutti quegli episodi ipomaniacali (documentati) di durata compresa tra 1 e 3 giorni, conducendo inevitabilmente ad una sottostima del fenomeno. Per la mania è invece necessaria una durata pari ad almeno una settimana, sempre che la gravità della condizione non sia tale da richiedere l'ospedalizzazione, nel qual

caso è sufficiente una durata inferiore. E' evidente che si tratta di una soglia diagnostica convenzionale piuttosto arbitraria. Un siffatto "cut-off" sarà scarsamente attendibile in quanto risente inevitabilmente della sensibilità del clinico, del livello intellettuale e della personalità premorbosa del paziente, del supporto familiare, dell'influsso socio-culturale, sempre più difficile da valutare in una popolazione multietnica.

Se è vero che la polarità espansiva è piuttosto sfumata, d'altro canto la sintomatologia depressiva può essere altrettanto intensa rispetto al I tipo, per cui sono frequenti tematiche autolesive, ideazione suicidaria e tentativi di suicidio. I pazienti bipolari di tipo II mostrano sovente una vena artistica ed inclinazioni creative. Sono personaggi eccentrici tendenti a condurre una vita "tempestosa" e talora ad assumere comportamenti indesiderati dal punto di vista sociale. Rispetto al I tipo, le ripercussioni affettive, sociali e lavorative sono generalmente di minor rilievo: tendenzialmente negative qualora prevalgano impulsività ed irritabilità, addirittura positive, specialmente per quanto concerne la produttività lavorativa e le performance psicofisiche in generale, quando si realizzano fasi ipomaniacali stabili, durante le quali il soggetto si presenta brillante, iperattivo, difficilmente stancabile e con un ridotto bisogno di sonno. In questi soggetti sono di frequente riscontro l'abuso di alcool ed altre sostanze e la comorbidità coi disturbi d'ansia, in particolare col disturbo di panico¹⁵, col disturbo ossessivo-compulsivo e con la fobia sociale.

Disturbo Ciclotimico (Ciclotimia)

Si caratterizza per lo sviluppo di svariati episodi ipomaniacali, alternati a periodi caratterizzati dalla presenza di sintomi depressivi, che tuttavia non sono sufficienti per porre diagnosi di Depressione Maggiore.

¹⁵ Studi di aggregazione familiare hanno dimostrato l'esistenza di un linkage genetico tra uno specifico sottotipo di Disturbo Bipolare II ed il disturbo di panico. Entrambe le condizioni esaminate in questa ricerca mostravano una chiara correlazione col braccio lungo (q) del cromosoma 18.

La Ciclotimia è una condizione ad esordio precoce, che viene spesso confusa coi tratti temperamentali, caratteriali e personologici del paziente.

Si ritiene che una proporzione non trascurabile di ciclotimici, probabilmente circa 1/3 di essi, possa evolvere verso il Disturbo Bipolare franco, specie verso il tipo II.

La prevalenza del disturbo nel corso della vita oscilla fra lo 0,4 e l'1%. Negli ambulatori specializzati in diagnosi e terapia dei disturbi affettivi, tale dato può salire al 3-5%, ma è verosimile che questa condizione sia decisamente sottostimata.

Da un punto di vista strettamente formale, il Disturbo Ciclotimico è inquadrato dai seguenti criteri DSM-IV-TR:

- A. *Per almeno 2 anni presenza di numerosi episodi ipomaniacali e di numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un Episodio Depressivo Maggiore.*
Nota: Nei bambini e negli adolescenti la durata deve essere di almeno 1 anno.
- B. *Durante questo periodo di 2 anni (1 anno nei bambini e negli adolescenti), la persona non è mai stata senza i sintomi del criterio A per più di 2 mesi alla volta.*
- C. *Durante i primi 2 anni di malattia (1 anno nei bambini e negli adolescenti) non è stato presente un Episodio Depressivo Maggiore, Maniacale o Misto.*
Nota: Dopo i primi 2 anni di Disturbo Ciclotimico (1 anno nei bambini e negli adolescenti) si possono sovrapporre Episodi Maniacali o Misti (e in questo caso si può porre la doppia diagnosi di Disturbo Bipolare I e Disturbo Ciclotimico), o Episodi Depressivi Maggiori (e in questo caso si può porre la doppia diagnosi di Disturbo Bipolare II e Disturbo Ciclotimico).
- D. *I sintomi del Criterio A non sono meglio inquadrabili come Disturbo Schizoaffettivo, e non sono sovrapposti a Schizofrenia, Disturbo Schizofreniforme, Disturbo Delirante o Disturbo Psicotico Non Altrimenti Specificato.*
- E. *I sintomi non sono dovuti all'azione fisiologica diretta di una sostanza (per es., una droga di abuso, un medicamento), o ad una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).*
- F. *I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre importanti aree del funzionamento.*

Il problema della depressione ricorrente

Le forme depressive ricorrenti (almeno due episodi depressivi in anamnesi,

separati da un periodo di benessere anche soltanto parziale di durata non inferiore ai due mesi) richiedono particolare attenzione, in quanto potrebbero celare un *Disturbo Bipolare* misconosciuto. In effetti, molte di queste forme andrebbero ragionevolmente considerate alla stregua di *disturbi pseudo-unipolari*. Di fatto, secondo le più recenti tendenze della ricerca, che sembrano riallinearsi alle posizioni della psichiatria classica europea, le forme ricorrenti che pur non manifestano un decorso francamente maniaco-depressivo, sarebbero più correttamente da inquadrare nel contesto dei disturbi dello spettro bipolare. Una tale conclusione ha una valenza tutt'altro che speculativa, poiché si riflette in una diversa prognosi e soprattutto comporta un approccio terapeutico differente e specifico.

Inoltre, se in un passato relativamente recente la distinzione dicotomica tra disturbi dell'umore unipolari e bipolari ha riscosso ampio consenso tra ricercatori e clinici, gli orientamenti contemporanei tendono a porre in ridiscussione un tale tipo di impostazione. In effetti, non pochi dei pazienti che avevano ricevuto una prima diagnosi di depressione unipolare virano verso l'ipomania se curati con antidepressivi, fino a rendere necessario l'utilizzo di stabilizzatori dell'umore. Oggi, molti autori considerano tali casi alla stregua di disturbi bipolari del II tipo. Si ritiene poi che svariate diagnosi di disturbo unipolare siano in realtà fondate su omissioni nella raccolta dei dati: la descrizione di una fase espansiva non è facile da ottenere in anamnesi, poiché molti pazienti la considerano quale standard di normalità delle loro performance, quindi come il benessere psicofisico, lo stato di salute da recuperare. E' per questo che molte volte la natura bipolare di un disturbo affettivo si rende manifesta per la prima volta durante la terapia con antidepressivi.

In breve, fra i depressi considerati "unipolari" (secondo alcuni autori oltre il 50%), molti potrebbero essere riclassificati come bipolari di II tipo, pseudo-unipolari e bipolari "soft", ovvero come forme di bipolarità attenuata, gravata tuttavia da un carico di comorbidità paragonabile al I tipo.

Complicanze del Disturbo Bipolare

Sono frequenti le implicazioni affettive, come ad es. i conflitti coniugali ed altri attriti col partner, i tradimenti, le separazioni e i divorzi, la promiscuità, l'interruzione o l'allentamento delle relazioni interpersonali più significative. E' in particolare nelle forme attenuate di malattia che tali evenienze tendono a rappresentare la fenomenica preponderante e di maggior utilità diagnostica rispetto alla mera ricerca delle oscillazioni affettive. Andranno parimenti considerate le conseguenze sul piano sociale e professionale come ad es. la tendenza all'isolamento, lo scadimento delle performance lavorative, i fallimenti, l'eventuale indulgenza verso le attività illecite e le possibili ripercussioni legali.

E' inoltre particolarmente frequente l'abuso di sostanze quali alcool e sedativo-ipnotici (ad es. benzodiazepine), oppiacei, cannabinoidi e psicostimolanti (cafeina, nicotina, cocaina, amfetamine, etc...). Sappiamo ad oggi che l'abuso di sostanze si è rivelato come una condizione in grado di precipitare, prolungare o peggiorare la prognosi di malattia nei soggetti biologicamente suscettibili al Disturbo Bipolare.

Tuttavia, la complicità certamente più drammatica dei disordini affettivi è rappresentata dal *suicidio*. Propositi suicidi sono riportati almeno dal 60% dei pazienti depressi e se circa un 15% arriva a compiere tentativi di suicidio o suicidi mancati, l'incidenza cumulativa di suicidi a termine che giunge addirittura sino al 20% dei pazienti affetti. Ad onor del vero, ci sembra opportuno aggiungere che riteniamo relativamente poco probabile la messa in atto di propositi suicidi durante un Episodio Depressivo a connotazione inibita; in effetti, i depressi difettano di quell'energia, della progettualità, dell'iniziativa e dell'impulsività che sono inevitabilmente necessarie per l'esecuzione del comportamento suicidario. Crediamo infatti che i gesti anticonservativi siano semmai caratteristici degli Episodi Misti, specie di quelle fasi transitorie che non di rado si realizzano durante il passaggio tra le opposte polarità. In tali

frangenti si può assistere allo sviluppo di una commistione fra attivazione psicomotoria ed umore flessa, che rappresenta l'humus ideale per il rischio suicidario e la condizione più critica per il suo attuarsi.

Sappiamo poi che i tentativi di suicidio sono più frequenti nel sesso femminile, anche se tra i maschi abbiamo il maggior numero di suicidi portati a compimento. Nel primo caso è possibile che il dato sia sovrastimato per via dei cosiddetti “gesti dimostrativi”, spesso praticati tramite ingestione di farmaci o per flebotomia ed effettuati per richiamare attenzione o come impropria richiesta di aiuto. La discrepanza con i maschi potrebbe poi essere giustificata dalla maggior irruenza che li contraddistingue, come dalla disponibilità di strumenti più efficaci (ad es. armi da fuoco). Ad ogni modo, anche il tentativo di suicidio o la semplice manifestazione di propositi non devono essere trascurate, poiché è stato dimostrato che i suicidi portati a compimento sono spesso preceduti da una dichiarazione di intenti, come da precedenti tentativi di suicidio evidentemente sottovalutati.

Tra le possibili complicanze dei disordini affettivi ricordiamo infine l'evenienza della cronicizzazione, ovvero il protrarsi dell'episodio – quale che sia la polarità – per un periodo di durata superiore ai 2 anni.

La *Depressione Cronica* comprende quelle forme depressive caratterizzate da una durata protratta oltre i due anni, in assenza di remissioni (anche soltanto parziali) superiori ai tre mesi. Fattori di rischio per la depressione cronica sono rappresentati dal sesso femminile, dal temperamento pre-morboso depressivo, dall'esordio tardivo, dalla lunga durata degli episodi precedenti, dalla presenza di situazioni esistenziali stressanti, dalla senescenza, dal deterioramento organico, dall'abuso di sostanze e farmaci neuro-deprimenti (come ad es. sedativi).

La *Mania Cronica* è una sindrome di eccitamento affettivo protratta per almeno 2 anni; si tratta di soggetti in genere privi di insight che in quanto tali tendono a rifiutare le cure. Più frequente in presenza di cerebropatie organiche, disordini alimentari, alterazioni metaboliche o tossinfettive, la Mania Cronica

conduce caratteristicamente ad un progressivo deterioramento cognitivo.

Il concetto di “Comorbidità”

Con il termine di “*comorbidità*” si suole indicare la presenza, in uno stesso paziente, di almeno due diverse condizioni morbose, apparentemente non correlate, che possono sovrapporsi, ovvero manifestarsi in concomitanza cronologica (*comorbidità current* od *intra-episodica*), oppure realizzarsi in periodi successivi e distinti della vita (*comorbidità life-time* od *inter-episodica*). Tale concetto è stato successivamente esteso fino ai diversi membri di un medesimo pedigree genealogico, in quella che è definita *comorbidità familiare*.

Se facciamo esclusivo riferimento alle comorbidità psichiatriche del Disturbo Bipolare, una seconda diagnosi, le cui manifestazioni tendono solitamente a precedere l'esordio del disordine affettivo, può esser posta in circa il 16% dei pazienti. Questa stima di prevalenza, per la verità, è estremamente variabile, a seconda delle fonti consultate[1]. In realtà, nel corso della pratica clinica, ogni specialista si accorge ben presto che le comorbidità rappresentano la regola piuttosto che l'eccezione, giungendo alla conclusione che tali dati sono probabilmente frutto di un'ampia sottostima.

Dopo abuso e dipendenza da sostanze, i più frequenti disordini psichiatrici in comorbidità col Disturbo Bipolare sono rappresentati dai disturbi d'ansia (Disturbo di Panico, Fobia Sociale, Disturbo Ossessivo-Compulsivo). Presenti, anche se con minor frequenza, Disturbi dell'Alimentazione (Bulimia od Anoressia Nervosa), Disturbi del Controllo degli Impulsi (ad es. Gioco d'Azzardo Patologico, Cleptomania, Piromania, etc...), Disturbi Somatoformi, Disturbi Sessuali, Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD), Disturbi della Condotta e Disturbi di Personalità del cluster B (Antisociale, Borderline, Istrionico).

Vista nel suo complesso, la portata del fenomeno è tale da far sospettare la presenza di un concreto legame patogenetico. In effetti, le tendenze più recenti

individuerebbero nella disregolazione dell'umore l'aspetto nucleare che tende a trascinare le diverse altre comorbidità; in questo senso, si può arrivare a supporre che le comorbidità rappresentino in realtà semplici sintomi accessori della malattia maniaco-depressiva. Nel caso della Fobia Sociale, ad es., è spesso evidente un'esacerbazione sintomatologica in corrispondenza della fase depressiva del Disturbo Bipolare ed un'opposta tendenza al miglioramento, talora spinta sino alla transitoria risoluzione, durante la fase espansiva. A tal proposito, possiamo ipotizzare che il disagio nelle situazioni sociali e la tendenza ad un'ipervalutazione del giudizio altrui, siano sottese da una contrazione dell'autostima su base depressiva. In questo senso, la Fobia Sociale potrebbe sostituire più chiare manifestazioni affettive, costituendo un "*equivalente depressivo*" piuttosto che un disturbo dotato di propria identità¹⁶. Parallelamente, il miglioramento notato durante gli episodi (ipo)maniacali, generalmente connotati da assertività e ricerca dei contatti sociali, sarebbe giustificato dalla generale disinibizione comportamentale che caratterizza la fase espansiva ed andrebbe pertanto considerato quale "*equivalente eccitativo*".

Si potrebbero fare analoghe considerazioni nel caso del Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Le ossessioni, di fatto più frequenti durante la fase depressiva del Disturbo Bipolare, "sostituirebbero" la vischiosa ruminazione pessimistica e sarebbero pertanto da considerare alla stregua di un equivalente depressivo. Allo stesso modo le compulsioni, spesso accentuate nel corso delle fasi di eccitamento, potrebbero verificarsi in luogo dell'impulsività, per cui rappresenterebbero un equivalente maniacale.

Nel caso del Disturbo di Panico, è stata talora riscontrata una correlazione con la fase di eccitamento del Disturbo Bipolare; in particolare, in alcuni sottogruppi di pazienti, gli attacchi di panico sembrano intervenire all'acme dell'episodio (ipo)maniacale, spesso anticipandone la risoluzione e l'eventuale esito in una successiva fase depressiva. Si potrebbe pertanto ipotizzare che

¹⁶ Himmeloch J.M. (1998), *Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues*, in *Journal of Affective Disorder*, n° 50, pp. 203-213.

l'attacco di panico rappresenti il sintomo d'ansia critico-parossistica proprio di una condizione di eccitamento psichico instabile, che si viene a realizzare in un particolare momento nel decorso del Disturbo Bipolare.

Una tale prospettiva non deve tuttavia sminuire l'importanza di questi ipotetici "sintomi accessori" che, in determinate circostanze, possono divenire l'elemento psicopatologico preminente, fino a condizionare il livello di gravità, la prognosi di malattia, nonché il grado di disadattamento sociale e lavorativo. Basti pensare ad es. alle implicazioni negative dell'Abuso di Sostanze, del Gioco d'Azzardo Patologico, di alcuni Disturbi Sessuali, etc... etc...

L'identificazione delle comorbidità non rappresenta un mero vezzo nosografico poiché, quale che sia l'interpretazione che vogliamo dare al fenomeno, è pacifico che l'associazione di più disordini psichiatrici possa influire negativamente sulla prognosi di malattia. In effetti, sappiamo che la presenza di comorbidità implica una peggiore adesione al regime terapeutico, una minore risposta ai trattamenti, un più elevato rischio di cronicizzazione, un maggior tasso di suicidalità, più pesanti ripercussioni sul piano relazionale e socio-lavorativo. Per tutte queste ragioni, il rilievo delle comorbidità psichiatriche non può che condizionare le aspettative del clinico e la modalità dell'approccio terapeutico.

A nostro parere, tuttavia, l'interesse per il fenomeno della comorbidità non dovrebbe esaurirsi sulle pur importanti implicazioni prognostico-terapeutiche, in quanto è plausibile che queste manifestazioni sottendano un comune substrato etiopatogenetico. In ogni caso, la rilevanza statistica del fenomeno è tale da screditare la fondatezza degli attuali sistemi nosografici, imponendone un'inevitabile profonda revisione.

In realtà, la questione è ancora più complessa: il riscontro di numerose associazioni fra disordini mentali e disturbi fisici – nel DSM complessivamente indicati come *Condizioni Mediche Generali* o *CMG* – forse troppo semplicisticamente ritenuti criterio di esclusione per le diagnosi psichiatriche, suggerisce l'applicazione di un approccio olistico (nel senso scientifico del

termine). Ad una visione riduttiva delle malattie mentali, divenuta oramai insoddisfacente e confutata sulla base di esperienze cliniche e dati della letteratura, sarebbe cioè da preferire l'adozione di una prospettiva unitaria, la quale non escluda aprioristicamente la possibilità che i disordini affettivi – ed il Disturbo Bipolare in particolare – siano da considerare alla stregua di malattie “sistemiche”, piuttosto che in qualità di meri disturbi dell'umore.

Fra l'altro, riteniamo che lo studio delle comorbidità psichiatriche e di quelle somatiche in particolare, permettendo di svelare eventuali raggruppamenti diagnostici ipoteticamente riconducibili a meccanismi fisiopatogenetici condivisi, rappresenterebbe un irrinunciabile strumento di ricerca, preliminare all'indagine etiopatogenetica.

D'altronde, vorremmo ricordare che una sindrome resta “primitiva”, “idiopatica” e “funzionale” (nell'obsoleta contrapposizione con le forme “secondarie od organiche”), solo fintantoché non se ne scopre la causa.

Disturbo Bipolare **e Comorbidità Mediche Generali**

Una mole crescente di studi clinici evidenzia una maggiore incidenza di specifiche condizioni mediche generali nei pazienti affetti da Disturbo Bipolare, rispetto ad un paragonabile campione della popolazione generale. Alcune di esse rappresentano l'esito della disregolazione comportamentale intrinseca alla malattia e sono chiaramente riconducibili alle abitudini alimentari, alla condotta sessuale ed allo stile di vita più in generale, com'è ad esempio il caso delle malattie a trasmissione sessuale[2]. In altri frangenti, l'emergenza dei disturbi fisici sembra essere favorita dalla terapia psichiatrica assunta ed è questo il caso delle sindromi metaboliche (diabete, dislipidemie, obesità, ipertensione ed incrementato rischio cardiovascolare) associate all'utilizzo di antidepressivi, timo-regolatori ed antipsicotici, per le quali rimandiamo alle specifiche letture[3, 4].

Tuttavia, l'evenienza più interessante è rappresentata da quelle correlazioni che, almeno apparentemente, non sono sottese da un chiaro rapporto di causalità, associazioni statistiche riportate nella letteratura che provvederemo successivamente ad elencare. Intanto, possiamo però anticipare almeno quattro diverse ipotesi: innanzitutto, niente esclude che vi sia un misconosciuto rapporto di causalità nella direzione che va dalla condizione medica generale al disturbo psichico, rapporto che sarebbe certamente opportuno indagare. In questo senso, per un motivo ad oggi imperscrutabile, certune patologie fisiche disporrebbero in qualche modo allo sviluppo del Disturbo Bipolare; in alternativa, è possibile l'esatto contrario, ovvero che sia proprio il disordine affettivo che, per il tramite di ignoti meccanismi fisiopatogenetici, estranei alle già citate conseguenze del discontrollo comportamentale, favorisca e precipiti le condizioni mediche generali riscontrate. Tuttavia, il frequentissimo rilievo disgiunto del Disturbo Bipolare e delle condizioni mediche generali ad esso più spesso associate, farebbero vacillare entrambe queste ipotesi.

Un'altra eventualità – ed è l'ipotesi più suggestiva – prevede che non

meglio precisati fattori di rischio, agenti a monte, siano in grado di condizionare lo sviluppo di entrambe le condizioni, fattori magari di ordine genetico – e quindi in grado di giustificare l’eredo-familiarità osservata – come ad esempio una batteria di geni predisponenti allo sviluppo degli uni e degli altri disturbi, le cui variabili caratteristiche di penetranza ed espressività potrebbero verosimilmente essere influenzate dall’interazione con l’ambiente, com’è tipicamente previsto per le malattie a genesi multifattoriale.

In ultima analisi, si potrebbe azzardare l’affermazione che le associazioni rilevate siano semplicemente un capriccio del caso; tuttavia, i risultati delle indagini statistiche rendono questa ipotesi estremamente improbabile ed è assai più verosimile che tali correlazioni abbiano una natura deterministica, meritando pertanto il più profondo rispetto e la massima attenzione scientifica.

La questione delle *CMG* nei disordini affettivi merita infine un’ulteriore considerazione: vista la frequenza tutt’altro che trascurabile con cui le patologie fisiche affliggono i pazienti bipolari e giacché il riscontro delle comorbidità costituisce criterio di esclusione nella maggior parte dei trial clinici, possiamo intanto trarre due conclusioni preliminari. Anche ignorando o confutando la possibilità di un rapporto etio-patogenetico tra le diverse condizioni, di fatto, il clinico non può permettersi di trascurare l’eventualità di tali associazioni, poiché questo fenomeno ha sicure implicazioni prognostico-terapeutiche. In questo senso, il compito dello psichiatra è reso più difficoltoso dalla scarsità della relativa letteratura scientifica. Pertanto, accettato come dato di fatto il riscontro di *CMG* in una proporzione non indifferente di soggetti bipolari, riteniamo che sollecitare la ricerca – anche se il nostro contributo consiste semplicemente in un piccolo studio preliminare – sia un atto dovuto, a beneficio di operatori e pazienti. In seconda istanza, è evidente che il reclutamento di soggetti “ideali”, cioè la costituzione di campioni epidemiologici rappresentati da bipolari “puri” – pazienti che sappiamo essere relativamente rari nella pratica clinica quotidiana – esilia la ricerca sperimentale dalle scabrosità del mondo reale e la sequestra nella torre

d'avorio dell'accademia, dove diviene sterile argomento di disquisizione per dotti. Questo approccio, tra l'altro, rende ragione della scarsa riproducibilità dei risultati ottenuti e in definitiva di un'attendibilità soltanto teorica, quindi parziale, delle conclusioni tratte dalle sperimentazioni cliniche controllate[5].

Rassegna della letteratura

Il primo studio epidemiologico che prenderemo in considerazione[6] è stato condotto nel 2004 su una popolazione di veterani americani che hanno avuto accesso all'assistenza sanitaria poiché affetti da Disturbo Bipolare. Questi pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione retrospettiva delle condizioni mediche eventualmente associate, sulla base dei criteri diagnostici previsti dall'ICD-9[7], come emerge dalle indagini effettuate nel corso dell'anno 2001, registrate sul database dell'amministrazione dei veterani.

Le patologie somatiche sono state raggruppate nei sottoinsiemi dei disturbi cardiovascolari, endocrini, epatici, muscolo-scheletrici, polmonari, oncologici e traumatici (in questa sede non approfondiremo ulteriormente il problema delle comorbidità psichiatriche e dell'abuso di sostanze, per i quali si rimanda ai testi dedicati). Le stime di prevalenza ottenute nel sottogruppo dei pazienti bipolari sono state successivamente comparate coi dati della più ampia popolazione generale dei veterani[8]. D'altro canto, poiché questa era inclusiva degli stessi pazienti bipolari che avevano ricevuto assistenza sanitaria per problematiche fisiche, prima di procedere al confronto statistico per ogni singola comorbidità, il numero di questi stessi soggetti veniva sottratto, in modo da evitare una sottostima delle eventuali differenze di prevalenza.

Emergeva innanzitutto che, su un totale di ben 3.408.760 veterani, 227.691 avevano ricevuto assistenza sanitaria per problematiche fisiche nel corso del periodo di tempo previsto (l'anno fiscale 2001). Di questi ultimi, 4.310 (l'1,9%) risultavano affetti da Disturbo Bipolare. Nel campione dei bipolari l'età media al momento dell'osservazione risultava pari a 53 anni (Deviazione Standard ± 13 aa), il 12% era costituito da afro-americani, mentre le donne rappresentavano solo il 10% dei casi. Se si eccettua la differente età media riscontrata nella coorte nazionale dei veterani (58 anni), il campione dei bipolari era per il resto demograficamente simile; ad es. le donne continuavano a rappresentare soltanto il 10% dei soggetti e ciò per ovvi motivi culturali,

giacché si tratta pur sempre di una popolazione di militari professionisti.

Le condizioni mediche generali (di seguito indicate con la sigla *CMG*) riscontrate nel campione dei bipolari, con una frequenza statisticamente diversa (superiore od inferiore) rispetto a quanto atteso, sono di seguito riportate secondo un ordine di prevalenza decrescente:

- Ipertensione arteriosa 34,8%;
- Diabete 17,2%;
- Lombalgia 15,4%;
- BPCO 10,6%
- Cardiopatia ischemica 10,6%;
- Gastrite 6,6%;
- Scompenso cardiaco congestizio 3,2%;
- Vasculopatie periferiche 2,9%;
- Demenza 1,8%;
- Cancro della prostata 1,6%;
- Adenomi prostatici (IPB) 1,0%
- Cancro polmonare 0,3%

E' inoltre interessante notare come oltre $\frac{1}{3}$ dei pazienti (precisamente il 36%) ricevesse la diagnosi di tre o più comorbidità.

Confrontando questi dati con la popolazione generale dei veterani (dalla quale erano esclusi i pazienti bipolari, per questioni di rigore statistico), benché la distribuzione fosse proporzionalmente simile, emergevano sostanziali differenze in termini quantitativi: la prevalenza di alcune specifiche *CMG* era infatti significativamente più elevata nel sottogruppo dei veterani bipolari e ciò ad onta che la relativa età media fosse nel complesso di 5 anni inferiore. A tal proposito, queste misurazioni sono riportate in grassetto nella seguente tabella comparativa:

Tabella 1. CMG nei veterani americani			
Elenco patologie	Pz bipolari	controlli	Valore di P
<i>Iperensione arteriosa</i>	34.8 %;	36.8 %	0.0066
Diabete mellito	17.2 %	15.6 %	0.0035
Lombalgia	15,4%	10,6%	0.0001
BPCO	10,6%	9,4%	0.0050
<i>Cardiopatía ischemica</i>	10,6%	16,4%	<0.0001
Gastrite	6,6%	5,0%	<0.0001
<i>Scompenso cardiaco congestizio</i>	3,2%	4,7%	<0.0001
<i>Vasculopatie periferiche</i>	2,9%	3,9%	0.0007
Demenza	1,8%	1,0%	<0.0001
<i>Cancro della prostata</i>	1,6%	3,1%	<0.0001
<i>Adenomi prostatici (IPB)</i>	1,0%	9,0%	<0.0001
<i>Cancro polmonare</i>	0,3%	0,9%	<0.0001
Totale CMG	82,2%	71,8%	0.0001

Si noterà pure che alcune *CMG* come ad es. i tumori della prostata, le neoplasie polmonari maligne e paradossalmente le patologie cardiovascolari, erano sensibilmente meno frequenti nel sottogruppo dei bipolari. Tuttavia, il dato potrebbe semplicemente essere spiegato sulla base di un'età media significativamente inferiore. Ad ogni modo, nonostante queste incongruenze – per la verità soltanto apparenti – la prevalenza cumulativa delle *CMG* risultava decisamente più elevata nel sottogruppo dei pazienti bipolari.

In un successivo studio epidemiologico cross-sectional (ovvero trasversale), veniva analizzata la relazione tra le *CMG*, l'età e la durata della malattia maniaco-depressiva[9]. Gli autori hanno sottolineato il fatto, peraltro già noto, che le affezioni fisiche associate al Disturbo Bipolare, più comunemente patologie cardiovascolari, diabete, obesità, tireopatie[10-13], non soltanto fossero relativamente frequenti, ma soprattutto capaci di influenzare sfavorevolmente trattamento, severità e decorso della malattia maniaco-depressiva[14, 15], conducendo allo sviluppo di maggiori morbidità, mortalità e disabilità[16]. Inoltre, la stratificazione di patologie internistiche e di pessime abitudini voluttuarie, spesso riscontrate nei pazienti bipolari (specie iperalimentazione, abuso di caffeina, nicotina, alcool ed altre sostanze

psicotrope) condiziona negativamente gli esiti di lungo termine sia dei disturbi fisici che di quelli affettivi. Ad es., è stato dimostrato che la presenza di diabete nel Disturbo Bipolare si associa ad un maggior numero di ricoveri, ad una più probabile evoluzione in cronicità (od eventualmente ad un decorso rapido-ciclico) e in definitiva ad un più pronunciato scadimento del funzionamento globale, rispetto a quanto osservato nei bipolari non diabetici di pari età[17]. E' stata poi individuata una simile relazione, ovvero peggiorativa il decorso clinico, tra sindrome metabolica, obesità e Disturbo Bipolare. Parimenti, sembra che l'ipofunzionalità tiroidea predica una minore od una più lenta risposta al trattamento, conducendo alla necessità di tempi maggiori per ottenere la remissione. Thompson e collaboratori hanno poi dimostrato che la gravità delle *CMG* è associata con una prognosi peggiore dell'eventuale episodio depressivo intercorrente, mentre, più in generale, il carico medico globale correla con numero e durata delle ricorrenze depressive[18].

L'obiettivo specifico dello studio di Soreca et al. consisteva nel valutare l'ipotesi di un'associazione tra durata della malattia maniaco-depressiva e gravità delle implicazioni somatiche. A tal fine, sono stati esaminati 111 soggetti affetti da Disturbo Bipolare di I tipo, facenti parte del più ampio campione dello ricerca BDCP (*Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians*), uno studio controllato randomizzato multicentrico nell'ambito del quale sono stati reclutati schizobipolari, bipolari di I, II tipo e NAS.

I soggetti reclutati sono stati valutati tramite la SCID-I, ovvero l'Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV[19]. All'ingresso nello studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo e si è provveduto ad una dettagliata raccolta della storia anamnestica, dati poi integrati da misurazioni antropometriche e della pressione arteriosa, nonché dagli esami ematochimici di routine. Per limitare i bias operatore-dipendenti, è stato applicato un protocollo standardizzato che contemplava un questionario, appositamente sviluppato per indagare in maniera sistematica la funzionalità di ogni organo ed apparato. Le procedure eseguite e le condizioni mediche accertate venivano

infine registrate in cartelle cliniche personali.

Tramite la disamina di questa documentazione, il medico attribuiva un punteggio alla scala CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), uno strumento originariamente sviluppato per raccogliere le diagnosi di malattie croniche della popolazione adulta e geriatrica, ritenuto sufficientemente valido ed attendibile[20-23]. La CIRS è strutturata in 13 sistemi od apparati, l'alterazione di ognuno dei quali prevede 5 diversi livelli di gravità, con valori compresi tra 0 (ovvero assenza di patologia) e 4 (cioè disturbi in grado di mettere a repentaglio la vita), attribuiti secondo la scala Likert-type. D'altro canto, è pur vero che nessuno dei pazienti reclutati nello studio aveva anche un singolo punteggio Likert-type uguale a 4, poiché era pacifico che una tale gravità avrebbe automaticamente comportato l'esclusione dalla ricerca.

Dall'analisi dei risultati è emerso che il numero di categorie interessate (e quindi di organi od apparati compromessi) era effettivamente proporzionale alla durata del Disturbo Bipolare, anche scorporando il dato dal contributo dell'età (coefficiente di correlazione di Spearman $r = 0.20$; $p = 0.03$). Non era invece pienamente significativa la correlazione fra durata e punteggio totale CIRS ($p = 0.056$). D'altro canto – ed era il dato più interessante – risultava che numero di categorie coinvolte e punteggio totale CIRS erano significativamente più alti nei soggetti con un esordio bipolare datato di almeno 21 anni, sia quando confrontati con i pazienti che riportavano una storia di malattia compresa fra 0 e 9 anni ($p < 0.0001$), sia rispetto a coloro che avevano alle loro spalle tra i 10 ed i 20 anni di malattia maniaco-depressiva ($p < 0.0001$). Com'era da aspettarsi, le condizioni morbose più frequentemente registrate sono rappresentate da fattori di rischio cardiovascolare (specie ipertensione ed iperlipidemia) o malattie cardiovascolari franche; disturbi endocrino-metabolici (come diabete mellito di tipo 2, obesità e tireopatie). Trovare queste malattie ben rappresentate nel campione dei pazienti bipolari non stupisce affatto, poiché si tratta di patologie del “benessere” già ampiamente diffuse nella popolazione generale. Del resto, anche la

constatazione che la durata del Disturbo Bipolare incida sul carico medico globale – e ciò tramite una maggiore esposizione ai relativi fattori di rischio come ad es. il fumo di tabacco, la sovralimentazione, l'abuso di alcool, la sedentarietà, etc... sarebbe in effetti un'autentica ovvietà.

Un'altra critica che può essere mossa a questo studio – estendibile ad ogni lavoro cross-sectional tramite cui si vogliano trarre conclusioni “longitudinali”, consiste nel fatto che fondare delle ipotesi di decorso sulla base di una raccolta dati trasversale può essere inaspettatamente fuorviante. In effetti, un fattore da tenere in considerazione è costituito dalla non trascurabile possibilità che in periodi di tempo circoscritti abbiano agito variabili in altri frangenti assenti. In altri termini, una più precoce età d'esordio del Disturbo Bipolare non incide soltanto sulla durata di malattia, ma anche sull'*esposoma*, ovvero sull'insieme dei diversi tossici ambientali cui il soggetto viene esposto nell'arco della vita. Ad es., senza rovistare in casi particolarissimi, basti pensare agli additivi alimentari e/o alle diverse sostanze di abuso con le quali il soggetto bipolare può essere entrato in contatto in epoche diverse, in misura superiore al resto della popolazione, ma soprattutto all'evoluzione della psicofarmacologia e al diverso profilo di effetti collaterali di vecchi e nuovi farmaci.

In un recentissimo studio longitudinale retrospettivo, condotto presso il Dipartimento di Salute Mentale della Johns Hopkins University di Baltimora, sono state prese in esame le suggestive correlazioni tra malattie autoimmuni e psicosi non affettive (prev. schizofrenia), per estendere l'indagine anche al Disturbo Bipolare[24].

Storicamente, i disordini autoimmuni più attentamente studiati sono rappresentati dalla sclerosi multipla e dalle tiroiditi; per queste ultime in particolare, la relazione con le psicosi affettive era nota almeno sin dal 1888, quando già si riconosceva il quadro della “*folia o pazzia mixedematosa*”[25]. Riportiamo a tal proposito un interessante estratto dello psichiatra Eugenio Tanzi, datato 1905, poi ripubblicato nelle successive edizioni del celebre

Trattato delle Malattie Mentali[26]

:

“Le psicosi tiroidee derivano da lesioni di grado e di genere diverso; ma avendo per unica fonte l'apparecchio tiroideo [...] Dal lato mentale [nel mixedema degli adulti – NdR] è caratteristico il rallentamento di tutti i processi psichici, la percezione è lenta e difficile; lenta e difficile è l'associazione [...] L'umore dei mixedematosi è generalmente apatico; tuttavia si possono avere, stabilmente o transitoriamente, stati di eccitamento o di depressione melanconica, con ansia, irrequietezza, insonnia, idee di persecuzione [...] I fenomeni mixedematosi e la pazzia dileguano di pari passo, sotto l'influenza della cura tiroidea [...] Nel morbo di Basedow i fenomeni psicopatici stanno generalmente in seconda linea, e la grande maggioranza dei basodowici sfugge al manicomio, benché soffra di tipici perturbamenti mentali [...] In generale essi non vengono considerati come psicopatici, ma pure presentano una caratteristica e costante sindrome psichica: eccitamento, irrequietezza ansiosa, perdita della memoria, indecisione volitiva. Alle preoccupazioni del basedowico, che si vorrebbe occupare di ogni cosa, portano un contributo i dubbi ossessivi, l'irrisolutezza, l'incapacità di lavoro psichico. I basedowici sono irascibili, diffidenti, facili ad altercare, a spaventarsi [...] L'eccitamento può facilmente giungere a un vero stato maniaco, con irrequietezza, loquacità, insonnia; d'altra parte, se si accentuano invece i fenomeni di ansietà e di preoccupazione, si arriva facilmente a un vero stato di depressione ansiosa. Queste maniere di reazioni psichiche vengono in generale considerate come mania e melancolia sovrapposta od associata al morbo di Basedow [...] Bughardt poté curarla [la malattia di Basedow – NdR] con successo propinando sangue di un individuo mixedematoso.”

In effetti, il bradipsichismo¹⁷ depressivo potrebbe inserirsi nel contesto sistemico del rallentamento metabolico tipico dell'ipotiroidismo.

Più di recente, inoltre, è stata documentata un'associazione fra deficit della funzione tiroidea e decorso rapido-ciclico[27-29].

In questo contesto, benché ad oggi non sia possibile stabilirne la reale valenza, l'ampiamente descritto effetto del litio sulla tiroide non può che lasciarci stupiti[30].

D'altro canto, è ben noto che gli ormoni tiroidei intervengono

¹⁷ Rallentamento dell'attività psichica.

profondamente nella biologia molecolare della cellula, modificandone il metabolismo in maniera protratta. La tri-iodotironina in particolare, legandosi ai relativi recettori nucleari, agisce stimolando la trascrizione di batterie geniche che coordinano la sintesi di specifiche proteine. E' in questo modo, ad es., che incrementerebbe l'espressione dei recettori catecolaminergici, nella fattispecie determinando un'up-regulation dei β -adrenocettori, mentre ad un tempo si assisterebbe ad una riduzione della densità membranale dei recettori α -adrenergici. In effetti, l'ipertiroidismo si associa ad uno stato iperadrenergico β -mediato, come dimostrato dall'incremento della frequenza e della contrattilità miocardica, per l'appunto sensibile alla somministrazione di β -bloccanti quali ad es. il propranololo, ciò che confermerebbe l'esistenza di una ipersensibilità recettoriale alle catecolamine ed alla noradrenalina in particolare[31, 32]. A questo proposito, tuttavia, è particolarmente interessante ricordare agli psichiatri un dato troppo spesso confinato al sapere di anestesisti-rianimatori, ovvero il fatto che i β_1 -adrenocettori sono stimolati anche da elevate concentrazioni di dopamina[33, 34]. E' questo un neurotrasmettitore atipico per il quale è stata accertata pure un'azione "ormonale", ovvero la capacità di esercitare un effetto su organi bersaglio situati a distanza. Ed in psichiatria conosciamo bene l'ipotesi – forse un po' troppo semplicistica – che vedrebbe nell'ipertono dopaminergico il momento patogenetico nucleare delle psicosi affettive e non, specie in riferimento alle dimensioni contro-polari di rallentamento/accelerazione psicomotoria, oltre che di disistima/autostima, disinvestimento emotivo/salienza, come di eccitazione od inibizione della sfera edonica e dell'iniziativa, di incremento o contrazione della libido e probabilmente anche riguardo agli aspetti del dubbio e della certezza patologici.

Il rapporto fra sclerosi multipla e Disturbo Bipolare è stato invece esplorato in decenni più recenti[35] ed è sostenuto anche da alcuni studi familiari, che suggerirebbero l'esistenza di una relazione genetica[36-38]. Tuttavia, non si può escludere che la disregolazione timica possa esser precipitata dalla stessa

terapia somministrata per curare la sclerosi multipla, specie in riferimento alle ben note collateralità affettive di glucocorticoidi e β -interferon (per il quale è esplicitamente riportato un incremento della suicidalità).

Lo studio condotto presso il DSM della Johns Hopkins University prendeva in esame 3.570.000 soggetti nati in Danimarca tra il 1 gennaio 1945 ed il 31 dicembre 1996, popolazione raccolta nell'ambito del Danish Civil Registration System (CRS)[39]. Dal campione iniziale fornito dal CRS, gli autori della ricerca hanno innanzitutto filtrato le dimissioni ospedaliere avvenute con diagnosi di malattia autoimmune, sulla base di quanto riportato nel Danish National Hospital Register (DNHR). Questo archivio, informatizzato sin dal 1977, contiene anche i dati anamnestici relativi ai familiari di I grado e – a partire dal 1995 – include pure i pazienti ambulatoriali[40]. Occorre tuttavia sottolineare che in un primo periodo, precisamente dal '77 al '93, il registro faceva riferimento alle diagnosi dell'ICD-8, mentre dal 1994 (e fino al 2006) veniva recepito il sistema classificativo dell'ICD-10.

Nel sottogruppo dei pazienti immunologici, la “data di esordio” della malattia autoimmune coincideva per la verità con il giorno del primo contatto specialistico, sia che questo fosse avvenuto in regime di ricovero, sia che si fosse verificato in un contesto ambulatoriale, indipendentemente dalla reale storia anamnestica. Questo espediente conduceva ovviamente a posticipare il dato, rispetto a quanto effettivamente avvenuto. Ad ogni modo, venivano complessivamente registrati 30 diversi tipi di malattie autoimmuni, ivi compresa l'evenienza di una comorbidità fra due o più disturbi immunologici.

Questi pazienti sono poi stati seguiti fino al termine dello studio, ovvero al 31 dicembre 2006, a meno che non intervenisse la registrazione degli eventi malattia psichiatrica, decesso od emigrazione dalla Danimarca.

Per risalire agli eventi psichiatrici, gli autori hanno poi attinto ai dati contenuti nel Danish Psychiatric Central Register (DPCR), informatizzato sin dal 1969[41]. Nel DPCR è registrata una traccia dei ricoveri specialistici e – a partire dal 1995 – dei dati inerenti le visite ambulatoriali effettuate presso i

servizi psichiatrici danesi. Com'era prassi nel caso delle malattie autoimmuni, anche per i disturbi mentali l'esordio era arbitrariamente fatto coincidere con la data della diagnosi, espediente che in qualche modo interveniva a correggere il bias. E' necessario ricordare che anche in questo caso il sistema di riferimento nosografico originariamente¹⁸ utilizzato era rappresentato dall'ICD-8[42], poi sostituito dall'ICD-10[43] successivamente al 1994. I pazienti erano comunque classificati con la diagnosi di Disturbo Bipolare o psicosi non affettiva, segnatamente disturbo delirante, disturbo schizofreniforme, schizofrenia, disturbi di personalità del cluster A (ovvero i tipi paranoide, schizoide e schizotipico), oltre che disturbo schizoaffettivo. Dalla disamina del DPCR risultavano 9.920 pazienti affetti da Disturbo Bipolare, 20.317 schizofrenici e 39.076 psicosi non affettive diverse dalla schizofrenia. Fortunatamente, il fatto di poter disporre di campioni numericamente così rappresentativi, permetteva di valutare il contributo di disordini immunologici altrimenti rari.

Ebbene, quando veniva considerata la familiarità di I grado per le malattie autoimmuni, prese nel loro insieme, nei probandi non si evidenziava alcun incremento del rischio di sviluppare la malattia maniaco-depressiva; la presenza di un genitore od un fratello affetto da un qualsiasi disordine autoimmunitario, non conferiva cioè alcuna propensione al Disturbo Bipolare. In termini statistici, la stima del *Rischio Relativo* (RR) – ottenuta tramite la regressione lineare/logistica di Poisson[44] ed aggiustata per anno solare, età e sesso – era pressoché pari ad 1 (RR = 1). Quando invece i ricercatori hanno effettuato una valutazione delle singole malattie autoimmuni, è emersa una correlazione significativa con l'*anemia perniciosa*. In breve, i probandi di genitori o fratelli affetti da anemia perniciosa, mostravano un RR per il Disturbo Bipolare pari ad 1.7, ovvero una probabilità quasi doppia di ammalarsi.

Se poi l'indagine era estesa alla schizofrenia, si evidenziavano stavolta

¹⁸ Cioè dal 1969.

associazioni familiari con una moltitudine di malattie autoimmuni, nella fattispecie diabete mellito di I tipo, sclerosi multipla, iridociclite, epatite autoimmune, psoriasi, polidermatomiosite e sindrome di Sjögren. In particolare, la presenza di una qualsiasi malattia autoimmune nei familiari di I grado, correlava con un rischio lievemente incrementato di sviluppare schizofrenia (RR=1,2). Presi singolarmente, i disordini immunologici che mostravano il maggior impatto sui probandi erano rappresentati dalla polidermatomiosite (RR=2) e dal diabete tipo 1 (RR=1,3).

Quando poi veniva valutato il contributo di malattie autoimmuni che affliggevano direttamente i probandi, nello studio in questione veniva apportata una correzione a ciò che era definito “*bias di accertamento*”; in altri termini, gli autori ipotizzavano che la maggior attenzione medica rivolta ai pazienti disreattivi, potesse facilitare la diagnosi degli eventuali disordini in comorbidità, conducendo ad una sovrastima della correlazione ed all’ipotesi di rapporti di causalità, per la verità soltanto fittizi. Per evitare questa distorsione dei risultati, i ricercatori hanno effettuato una suddivisione delle condizioni psichiatriche in base all’epoca della relativa diagnosi. Queste erano cioè classificate come “*concurrent*”, se disvelate nell’arco dei primi 4 anni dal riscontro della patologia autoimmune e come “*delayed*” se diagnosticate successivamente. A queste ultime, in particolare, era attribuita la massima valenza, ritenendo assolutamente improbabile che nei pazienti sottoposti a stretta sorveglianza medica, gli eventuali disturbi mentali sin dall’inizio presenti, fossero riconosciuti così tardivamente.

Dall’analisi dei risultati, fra il Disturbo Bipolare e le condizioni disreattive globalmente intese, emergeva un chiaro legame, come dimostrato dai valori del Rischio Relativo, che era pari ad 1.7 per i disturbi *concurrent* (cioè insorti nel primo quadriennio) e ad 1.2 per quelli diagnosticati successivamente. Secondo il nostro modesto parere, tuttavia, l’arbitraria suddivisione fra malattie compresenti e disturbi tardivi, potrebbe condurre ad un’inutile sottostima della correlazione fra malattie mentali ed autoimmuni. Ma non soltanto, poiché

l'attribuzione di un peso maggiore ai disordini psichici insorti anni dopo la diagnosi delle malattie autoimmuni potrebbe essere altrettanto fuorviante: in effetti, non è improbabile che la disregolazione affettiva rappresenti l'esito delle stesse terapie immunosoppressive somministrate, come ad es. il già citato β -interferon ed i corticosteroidi.

Ad ogni modo, quando i ricercatori andavano poi a valutare l'impatto delle singole categorie nosografiche, le condizioni disreattive per le quali si poteva individuare una correlazione con la malattia maniaco-depressiva erano molteplici e nello specifico rappresentate da tireotossicosi, sclerosi multipla, psoriasi, artrite reumatoide, colite ulcerosa, ma soprattutto morbo di Chron, poliradiculonevrite di Guillain-Barré ed epatite autoimmune.

Le malattie autoimmuni che, se insorte nel probando, sembravano incrementare il rischio di sviluppare schizofrenia, erano rappresentate da diabete mellito tipo 1, iridociclite, epatite autoimmune, psoriasi, sindrome di Sjögren. Poiché, come precedentemente riportato, per queste condizioni era pure svelata una comorbidità familiare, si potrebbe a ragione ipotizzare una base genetica condivisa. Alla schizofrenia correlavano inoltre la tireotossicosi, il morbo di Chron e la poliradiculonevrite di Guillain-Barré; per quest'ultima in particolare, esisterebbero dati a sostegno di un'etiologia infettiva[45-48]; tuttavia, l'ipotesi che questa fosse mediata da specifici sottotipi dell'MHC/HLA¹⁹ non è stata per adesso confermata dagli studi di linkage genetico[49-52].

L'impatto complessivo delle malattie autoimmuni sulla schizofrenia era quantificato in un Rischio Relativo pari ad 1.4 per il periodo *concurrent* ed 1.3 per il periodo *delayed*. Veniva infine registrata una tendenza non pienamente significativa all'associazione fra schizofrenia, anemia perniziosa, anemia emolitica autoimmune, tiroiditi, artrite reumatoide e morbo celiaco (benché il valore di P fosse > 0.05 , per quest'ultimo era riportato un RR pari ad 1,8).

¹⁹ Da Major Histocompatibility Complex o complesso maggiore di istocompatibilità o, più propriamente HLA, da Human Leukocyte Antigen ovvero antigeni leucocitari umani.

Il rilievo di un legame fra malattie autoimmuni e specifici sottotipi dell'MHC rivestirebbe un peculiare interesse, giacché diverse ricerche individuano un'associazione tra alcune particolari varianti del sistema HLA ed un relativo maggior rischio di sviluppare schizofrenia[53-55]. Allo stesso tempo, alcuni autori avrebbero evidenziato l'esistenza di un linkage fra schizofrenia e braccio corto del cromosoma 6 che, com'è noto, costituisce il sito genetico di codifica del complesso maggiore di istocompatibilità[56].

Si potrebbe certamente obiettare che i dati sulla schizofrenia poco valgono ai fini dello studio sul Disturbo Bipolare. In realtà, riteniamo che sia da sostenere il recupero del concetto di *psicosi unitaria* (*Einheitspsychose*) elaborato da Wilhelm Griesinger nel XIX secolo[57], sostanzialmente demolito con l'impostazione kraepeliniana successivamente seguita dalla psichiatria accademica. In effetti, Kraepelin[58] individuava una contrapposizione dicotomica fra la psicosi maniaco-depressiva e la cosiddetta *dementia praecox* (condizione morbosa poi ridenominata schizofrenia ad opera di E. Bleuler), mentre Griesinger riteneva che fra le psicosi non sussistesse una reale distinzione, trattandosi piuttosto di un continuum della malattia mentale essenzialmente contraddistinto da un variabile livello di gravità. D'altronde, è innegabile che questo fenomeno sia evidente già dalla raccolta dell'anamnesi familiare o da una più obiettiva valutazione dei pedigree: negli alberi genealogici dei pazienti psichiatrici si ravvisa infatti un'elevata frequenza di comorbidità familiare tra il Disturbo Bipolare e la schizofrenia. La comune ereditarietà suggerisce l'ipotesi che tali condizioni condividano un substrato genetico almeno in parte comune. A questo proposito, poiché i dati depongono per una modalità di trasmissione non mendeliana, ovvero poligenica, è ragionevole ritenere che la dimensione gravità consegua alla progressiva stratificazione del carico genetico. Questo tipo di approccio è di fatto sostenuto dalle più recenti indagini bio-molecolari[59, 60], i cui risultati gettano nuova luce su quello che potremmo propriamente definire "spettro schizo-bipolare".

Nell'attesa di risultati più definitivi, ci sembra pertanto opportuno

considerare la schizofrenia alla stregua di un Disturbo Bipolare a decorso deteriorativo e prognosi sostanzialmente negativa.

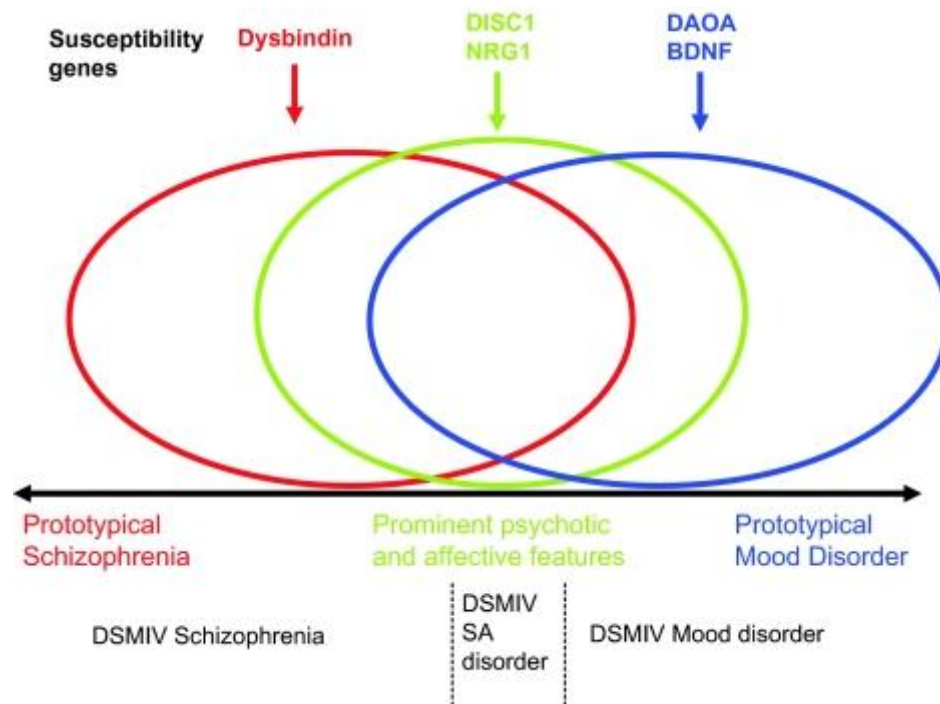


Figura estratta dall'articolo di libera lettura "The Genetic Deconstruction of Psychosis" di Owen M.J. et al., 2007

Disturbo Bipolare
e Sindrome Metabolica

La sindrome metabolica o “*sindrome X*” consiste in un peculiare quadro clinico caratterizzato da elevato rischio cardiovascolare, definito dall’associazione di *obesità addominale* (ovvero circonferenza vita >94cm nel ♂ e >80cm nella ♀), con almeno due fra i seguenti fattori: *ipertrigliceridemia* (>150mg/dl), *ridotti valori di colesterolo HDL* (<40mg/dl nel ♂ ed <50mg/dl nella ♀), *pressione arteriosa* $\geq 130/85$ mmHg, *glicemia a digiuno* ≥ 100 mg/dl.

L’esperienza clinica e gli studi epidemiologici documentano una forte associazione tra Disturbo Bipolare e Sindrome Metabolica (SM), condizione quest’ultima che si realizzerebbe in circa il 40% dei pazienti[61]. Purtroppo, il verso della relazione è ancora tutto da determinare, ma è probabile che vi sia una correlazione negativa bilaterale, nel senso di un mutuo contributo sfavorevole, cui di fatto segue un peggioramento di decorso, morbilità, mortalità e della prognosi più in generale, per entrambe le condizioni. Certamente, sul piano comportamentale, lo stile di vita insalubre dettato dal Disturbo Bipolare (ivi includendo la sedentarietà, l’iperalimentazione, l’abuso di alcool e le altre abitudini voluttuarie come ad es. il fumo di sigaretta) incide in maniera significativa sullo sviluppo della SM[62-65]. D’altro canto, alla genesi di questa condizione contribuisce sicuramente anche la stessa terapia psicofarmacologica assunta, la quale agisce sia per il tramite della sedazione, che attraverso l’incremento dell’appetito[66, 67]. Tuttavia, recenti ricerche suggeriscono che questa collateralità sia mediata da ulteriori meccanismi in grado di determinare alterazioni metaboliche dirette, ovvero indipendenti dall’adiposità; sarebbe ad esempio dimostrato che clozapina ed olanzapina, tra gli antipsicotici atipici quelli più spesso associati allo sviluppo di obesità, diabete mellito e sindrome metabolica, favoriscono il rilascio di insulina ed i fenomeni di insulino-resistenza dei tessuti periferici[68, 69]. D’altro canto anomalie del metabolismo glucidico erano state osservate nei pazienti maniaco-depressivi e negli schizofrenici già a partire dagli anni ’20, quindi ben

prima dell'era psicofarmacologica[70, 71].

In effetti, non possiamo escludere l'esistenza di uno o più fattori (di ordine presumibilmente endogeno) che, agendo a monte, siano in grado di favorire l'emergere di entrambe le sindromi. A questo proposito, un ottimo candidato fra i meccanismi endogeni probabilmente coinvolti nella patogenesi della SM, è rappresentato dall'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La stimolazione dell'asse HPA si verifica fisiologicamente in risposta allo stress ed in maniera patologica nei disordini affettivi, con un'anomala e persistente attivazione che abbraccia tutte le fasi del Disturbo Bipolare, avvenendo cioè sia nel contesto dell'episodio depressivo[72], sia durante le fasi di eccitamento maniacale[73], come dimostrato dalla mancata inibizione al test di soppressione con desametasone (o DXM)²⁰[74, 75]. Il peculiare valore di questo dato è inoltre confermato dal rilievo di un analogo pattern ipercortisolemico negli stessi pazienti eutimici, nonché nei familiari non affetti da disturbi dell'umore[76-79]. Ma è probabilmente ancor più interessante la conclusione di alcuni studi sperimentali, i quali riportavano una mancata soppressione al test con DXM nella depressione resistente al trattamento[80], risposta che sarebbe ripristinata dall'aggiunta dei sali di litio[81]. Purtroppo, i successivi tentativi di replica non sembrano aver confermato questa suggestiva esperienza. E' poi da segnalare che ipercortisolemia e test DXM-positivo sono stati riscontrati anche nella schizofrenia; in questi pazienti, la normalizzazione funzionale dell'asse HPA avverrebbe in risposta agli antipsicotici atipici[82], ciò che confermerebbe l'ipotesi di una "vicinanza" delle altrimenti distinte categorie diagnostiche.

A ragion veduta, quindi, la disfunzione dell'asse HPA potrebbe essere considerata quale anomalia endofenotipica caratteristica del Disturbo Bipolare e – presumibilmente – della "variante schizo-bipolare".

²⁰ In questi soggetti, la somministrazione serale di DXM non è in grado di sopprimere il picco cortisolemico mattutino. La mancata risposta al DXM è tanto caratteristica da poter essere considerata marker biologico di depressione melanconica.

E' interessante notare che l'ipercortisolemia protratta non è esclusivo appannaggio dei disturbi affettivi endogeni, poiché è rilievo abituale nel cosiddetto *stress cronico*. In condizioni di stress cronico, si assisterebbe ad una incrementata secrezione ipotalamica di CRH (letteralmente ormone rilasciante la corticotropina), molecola polipeptidica che agisce sull'adeno-ipofisi favorendo sintesi e liberazione di Pro-Opio-Melano-Cortina (POMC), precursore proteico dal cui clivaggio proteolitico originano β -endorfine, ormone melanocitostimolante (MSH) ed ACTH, appunto la (adreno)-corticotropina. L'ACTH a sua volta stimola la zona midollare del surrene a produrre e rilasciare adrenalina, ammina biogena ad azione ormonale, ma soprattutto favorisce l' secrezione di cortisolo, ormone steroideo sintetizzato dalla zona fascicolata della corteccia. Oltre a cortisolo e adrenalina, i cosiddetti *ormoni dello stress* includono pure le molecole proteiche glucagone e somatotropina (STH o GH). Questi composti sono anche denominati *ormoni contro-insulari*, poiché contrastano l'azione dell'insulina; hanno dunque un effetto iperglicemizzante, che si realizza fondamentalmente attraverso la mobilitazione di glucosio dai tessuti di deposito (prevalentemente il glicogeno epatico) oltre che la neo-sintesi dello zucchero. Di essi l'adrenalina, la quale non attraversa la Barriera Emato-Encefalica (BEE)[83] per via della sua natura polare, induce alterazioni neurovegetative periferiche come ad es. incremento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca, vampate di calore, sudorazione, tremori, che nei soggetti vulnerabili possono alimentare la sintomatologia ansiosa, istituendo una sorta di circolo vizioso. Sul versante metabolico, sappiamo inoltre che l'adrenalina è in grado di inibire il rilascio pancreatico di insulina, azione localmente mediata dagli α_2 -adrenocettori, mentre a livello periferico contrasta l'internalizzazione del glucosio e favorisce la glicogenolisi epatica, azioni stavolta mediate dalla stimolazione β_2 -recettoriale. L'effetto netto è dunque di tipo iperglicemizzante, appunto *contro-insulare*. In questo senso, tuttavia, l'azione del cortisolo è certamente più importante, poiché la natura steroidea dell'ormone implica la modulazione

dell'espressione genica, meccanismo d'azione che coinvolge profondamente la biologia cellulare e che rende ragione di modifiche metaboliche piuttosto protratte. In effetti, il cortisolo agisce per il tramite di un recettore nucleare, formandovi un complesso-ormone recettore che guida la trascrizione di intere batterie geniche, quindi la sintesi di specifiche proteine. Nella fattispecie, il cortisolo incide sul ricambio glucidico attraverso differenti vie: da un lato stimola sia la *glucogenesi*, ovvero la biosintesi del glucosio a partire da lattato e piruvato, cataboliti della glicolisi anaerobia, che la *gluconeogenesi*, ovvero la sintesi di glucosio a partire da composti di natura non glucidica, come ad es. i trigliceridi e gli amminoacidi glucogenici²¹; dall'altro lato, il cortisolo contrasta l'azione internalizzante del glucosio esercitata dall'insulina [34, 83-85]. In una situazione di stress cronico, stato cui i disturbi affettivi sarebbero assimilabili, si assiste in definitiva allo sviluppo di una vera e propria resistenza all'azione dell'insulina, condizione inizialmente responsabile di *intolleranza al glucosio*, ma che potrebbe successivamente precipitare un quadro di diabete mellito conclamato.

Alcuni studi avrebbero poi dimostrato che l'ipercortisolemia protratta sia causa dello sviluppo di un analogo fenomeno di resistenza nei confronti della *leptina*, ormone prodotto dagli adipociti e normalmente deputato a veicolare il segnale della sazietà, ciò che giustificherebbe la correlazione fra iperattivazione cronica del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene ed obesità. A ciò v'è da aggiungere che il cortisolo e l'adrenalina (quest'ultima tramite i β_2 -adrenocettori) stimolano la lipasi ormono-sensibile dei tessuti periferici, la quale idrolizza i lipidi accumulati negli adipociti, in questo modo realizzando una massiccia liberazione di trigliceridi, ciò che potrebbe contribuire alla genesi della dislipidemia osservabile nel contesto della sindrome "X". In condizioni di iperinsulinismo protratto, questo processo risparmia il grasso

²¹ Gli aa gluco(neo)genici sono pressoché tutti tranne leucina e lisina; questo ruolo, tuttavia, è esercitato prevalentemente dall'alanina delle proteine muscolari, che da sola contribuisce al 20% dei substrati amminoacidici.

viscerale, giustificando così la peculiare localizzazione dell'apposizione adiposa, che trova la sua massima espressione nella condizione di ipercortisolismo per eccellenza, ovvero la *sindrome di Cushing*. Indipendentemente dalla causa dell'endocrinopatia, che può essere primitiva (ovvero surrenalica) come nel morbo omonimo, secondaria (ovvero ipofisaria) od ancora iatrogena, questa condizione è notoriamente associata a disturbi psichici anche gravi[86]. Ebbene, in questa sindrome, oltre al frequente rilievo di ipertensione arteriosa, intolleranza al glucosio o diabete mellito franco, si osserva una tipica distribuzione del grasso corporeo, che si configura con facies lunare, collo taurino, gibbo bufalino, addome pendulo (con strie rubre) ed arti sottili. A ben vedere, il soggetto con un tal genere di obesità, denominata anche o. "centrale" o di tipo "spugnoso", ricalca perfettamente il *tipo "picnico"* descritto da Kretschmer; sarebbe questa una morfologia somatica appunto connotata dalla predominanza delle misure orizzontali, dall'ampiezza delle cavità viscerali e da abbondanti depositi adiposi. In base alle proprie osservazioni ed all'assunto che l'organismo fosse un complesso integrato ed inscindibile di elementi psichici e biologico-costituzionali, Kretschmer era convinto che il tono muscolare, la regolazione del sistema neurovegetativo e l'attività della timopsiche (la sfera affettiva dello psichismo) fossero strettamente interdipendenti, rappresentando l'espressione unitaria di una precisa tipologia costituzionale. Conseguentemente, egli credeva che l'assetto morfologico di ogni individuo sottendesse specifiche caratteristiche di personalità e che fosse pertanto possibile desumere il tipo psichico dai tratti somatici peculiari (e viceversa), gettando così le basi della cosiddetta *tipologia caratteriologica*. In questo senso, il tipo picnico veniva interpretato come il tipo costituzionale associato alla *personalità cicloide* ed alla malattia maniaco-depressiva[87, 88]. Queste teorie ebbero all'epoca un largo seguito e – per quanto da ridimensionare – conservano ad oggi un suggestivo fascino.

Ipercortisolismo e resistenza periferica all'insulina avrebbero inoltre un'azione diretta sul metabolismo delle ammine biogene: innanzitutto è stato

dimostrato che il cortisolo è in grado di promuovere la sintesi del trasportatore di membrana per la serotonina, evento cui conseguirebbero una facilitazione del reuptake ed una ridotta disponibilità sinaptica del neurotrasmettitore[87, 89]. In secondo luogo, dobbiamo sapere che il triptofano (precursore della serotonina) attraversa la barriera ematoencefalica tramite un carrier proteico che trasporta indistintamente nel SNC tutti gli amminoacidi neutri, come i ramificati leucina, isoleucina e valina e gli aromatici fenilalanina e tirosina (questi ultimi precursori delle catecolamine dopamina e noradrenalina). Ora, poiché il passaggio dei suddetti amminoacidi avviene in reciproca competizione, tutte le condizioni che alterano l'equilibrio plasmatico di questi precursori, come ad es. la malnutrizione, sono in grado di interferire con la sintesi dei relativi neurotrasmettitori e in definitiva con l'attività cerebrale. Tra le condizioni capaci di alterare l'equilibrio amminoacidico abbiamo appunto la resistenza periferica all'insulina: questo ormone proteico, in condizioni fisiologiche, favorirebbe il trasporto membranale degli amminoacidi neutri, specie nel distretto muscolare[90]. In presenza di una resistenza periferica all'ormone, è almeno teoricamente possibile che si realizzi uno squilibrio amminoacidico plasmatico, tale da inasprire la competizione coi sistemi di trasporto, fino a determinare una relativa deplezione di triptofano, substrato essenziale alla sintesi di serotonina. Inoltre, è stato dimostrato che l'enzima *triptofano decarbossilasi*, che catalizza la conversione del metabolita intermedio idrossitriptofano in serotonina e la *DOPA-decarbossilasi*, che dirige la decarbossilazione della diidrossifenilalanina in dopamina, sono in realtà il medesimo enzima, una decarbossilasi con specificità di substrato piuttosto ampia, ovvero estesa a tutti gli amminoacidi aromatici[91, 92]. Potremmo allora ipotizzare che, in presenza di una deplezione di triptofano, l'enzima si ritrovi a catalizzare prevalentemente la decarbossilazione a catecolamine (dopamina e noradrenalina). Se questo processo fosse quantitativamente significativo, ci troveremmo di fronte ad un quadro di squilibrio neurotrasmettitoriale, caratterizzato dalla carenza di serotonina e da un relativo

eccesso di catecolamine. La conseguente riduzione del rapporto tra la funzione serotoninergica – che sappiamo essere dotata di una fondamentale azione modulatorio-inibitoria – e la neurotrasmissione catecolaminergica – che è invece fondamentalmente eccitatoria – potrebbe in qualche modo contribuire alla disregolazione timica del Disturbo Bipolare. A tal proposito, A.J.J. Prange ha ipotizzato che il difetto della trasmissione serotoninergica svolga un ruolo permissivo rispetto ai disturbi dell'umore, che si svilupperebbero attraverso la realizzazione di uno stato affettivo controllato dalla noradrenalina[93]. Questo approccio è certamente suggestivo, dal momento in cui è plausibile che la spinta eccitativa catecolaminergica possa effettivamente fungere da “volano” delle oscillazioni affettive rilevabili nel Disturbo Bipolare. Per verificare la validità di tale impostazione, alcuni ricercatori hanno effettuato manipolazioni sperimentali dell'equilibrio monoaminergico centrale. Negli animali da esperimento, prevalentemente roditori, questo proposito è stato attuato sia attraverso la lesione selettiva di fasci serotoninergici a partenza del rafe, sia con la somministrazione di depletori della serotonina, come ad es. la *para*-clorofenilalanina (PCPA), molecola che agisce in qualità di inibitore competitivo della triptofano idrossilasi. Nell'uomo, ovviamente, soltanto tramite la PCPA. Ebbene, nei roditori, il deficit serotoninergico evoca comportamenti aggressivi e/o tesi alla spasmodica ricerca di gratificazione, segnatamente di tipo alimentare e sessuale (sia etero- che omosessuale)[94-97].

Nell'uomo (volontari sani, alcuni dei quali affetti da impotenza psicogena), la somministrazione di PCPA si associava ad un potenziamento della sessualità. Al contrario, l'assunzione cronica di triptofano in soggetti normali, determinerebbe una conseguente contrazione della libido[98]. Inoltre, la combinazione di PCPA con Inibitori delle Mono-Ammino-Ossidasi (IMAO come la fenelzina), sembrava esercitare un effetto sinergico sulla libido (oltre che euforizzante), in misura superiore rispetto a quanto osservato con la somministrazione dei singoli composti[99, 100]. La fenelzina è un IMAO non selettivo, ovvero in grado di inibire irreversibilmente sia le MAO_A, che

catabolizzano prevalentemente serotonina e noradrenalina, sia le MAO_B, che invece catabolizzano la dopamina. Pertanto, va da sé che l'aggiunta di un IMAO ad un soggetto con carenza di serotonina indotta da PCPA, inciderà soprattutto sul livello delle catecolamine dopamina e noradrenalina. Si è così sperimentalmente realizzato quello squilibrio tra neurotrasmissione 5HT-ergica e catecolaminergica – con il relativo prevalere di quest'ultima – che almeno A.J.J. Prange riteneva fosse il momento patogenetico centrale della malattia maniaco-depressiva.

Disturbo Bipolare **e Sistema Immunitario**

La letteratura scientifica contemporanea fornisce una serie crescente di prove attestanti il contributo della flogosi sistemica alla genesi dei disordini affettivi. Ad oggi, molti autorevoli ricercatori ritengono che uno stato infiammatorio cronico, anche di entità lieve-moderata, possa effettivamente concorrere alla progressione patogenetica del Disturbo Bipolare. Di fatto, studi sperimentali effettuati nei pazienti con disturbi dell'umore, dimostrano un significativo incremento nell'espressione dei marker flogistici[101, 102] ed un aumento delle concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie, evidente sia a livello periferico, che a carico del SNC, fenomeno quest'ultimo, noto come "*neuro-infiammazione*"[103].

A tal proposito, sembra oramai incontestabile il fatto che l'infiammazione contribuisca alla sintomatologia depressiva. Del resto, è stato verificato che l'esposizione ad alcuni mediatori flogistici produce un quadro sindromico simil-depressivo, connotato da alterazioni del pattern ipnico, ipobulia, anedonia, iporessia, spossatezza, etc.... [104, 105]

In effetti, l'infusione endovenosa di citochine pro-infiammatorie rappresenta probabilmente il miglior modello sperimentale di depressione nell'uomo.[106] D'altro canto, sul piano clinico, è esperienza comune il riscontro di flessione dell'umore in associazione con condizioni mediche generali caratterizzate dalla presenza di uno stato infiammatorio, come ad es. malattie infettive, collagenopatie (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, etc...), coronaropatie[107], , correlazione che non può essere semplicemente ridotta ad una mera causalità "psicologica". Qualcosa di analogo si realizza anche su base iatrogena come ad es. nel trattamento farmacologico di alcuni tipi di cancro od in corso di radioterapia, circostanze nelle quali sembra che l'emergere della sintomatologia depressiva possa esser prevenuto dalla profilassi con antidepressivi[108, 109].

A ben vedere, l'inibizione psico-comportamentale indotta dalla flogosi,

costituirebbe un autentico meccanismo di difesa biologica che, in corso di affezioni sistemiche, induce un'inibizione psico-comportamentale che faciliterebbe i processi di recupero dell'omeostasi. Ebbene, nel paziente affettivo, per ragioni non meglio precisate, si assisterebbe ad una disregolazione di tali meccanismi, che da "para-fisiologici" diverrebbero francamente patologici, pertanto inutili e controproducenti.

I mediatori flogistici cui la letteratura attribuisce un ruolo centrale sono in particolare rappresentati dalle *interleuchine 1 e 6* (IL-1, IL-6), dal *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) e dall'*interferon- γ* (IFN- γ)[110-115] ed almeno per alcune di esse, i ricercatori hanno individuato una concentrazione stato-dipendente. Ad es., è stato dimostrato che i livelli di IL6, di frequente incrementati nelle fasi di eccitamento maniacale, si normalizzano in occasione della remissione clinica[116]. Analogamente, il TNF- α aumenta in corso di depressione e torna a normalizzarsi nei soggetti responsivi alla terapia psicofarmacologica, ma non nei pazienti resistenti al trattamento[117].

L'IL1 è una citochina rilasciata prevalentemente dai monociti-macrofagi attivati, oltre che da cellule dendritiche, astrociti, fibroblasti, endotelioцитi, etc... Essa svolge azione pro-infiammatoria, stimola la proliferazione dei linfociti T-helper e la relativa secrezione di IL-2, favorisce la sintesi di IL-6 ed IL-8 (fattore chemiotattico), la produzione epatocellulare delle proteine di fase acuta (come l'*aptoglobina* e la *proteina C reattiva* o PCR), elevati livelli delle quali sono stati riscontrati nel plasma di individui affetti da Disturbo Bipolare[118-120]. L'IL1 agisce inoltre sul SNC, inducendo una stimolazione dell'asse HPA e – sul piano clinico – sonno, inappetenza e febbre (assieme all'IL-2, all'IL-6, al TNF ed all'IFN- γ , l'IL-1 è di fatto uno dei principali *pirogeni endogeni*)[121-125].

L'IL6 è un ormone polipeptidico che può essere sintetizzato da molteplici tipi di cellule come ad es. fibroblasti, endotelioцитi, monociti-macrofagi, mastociti, linfociti T attivati, cheratinociti ed anche da molte linee cellulari

tumorali. La sintesi di questa citochina è indotta da infezioni e neoplasie, per il tramite del $\text{TNF}\alpha$ e dell'IFN ed è inoltre favorita dalla leptina[126, 127], rilievo quest'ultimo che pone un interessante punto di contatto con la sindrome metabolica (in effetti, questo ormone non ha soltanto un ruolo critico nella genesi dell'obesità, ma sembra pure che intervenga nella modulazione delle risposte immunitarie e che costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione[128-130]).

L'IL6 svolge un ruolo essenziale nella reazione infiammatoria acuta ed è implicata nella regolazione della risposta immunitaria e dell'ematopoiesi. Nella fattispecie, essa induce la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule secernenti immunoglobuline, l'attivazione dei linfociti T, la proliferazione dei cheratinociti, la sintesi epatica di alcuni fattori del complemento (come il C3C ed il C4), oltre che delle proteine di fase acuta. L'IL6 è inoltre un potente stimolatore della produzione di CRH, meccanismo questo che potrebbe sostenere una protratta iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e che a lungo andare determinerebbe una down-regulation delle risposte cellulari ed umorali[131, 132].

Un'incrementata concentrazione plasmatica di IL6 è stata dimostrata in diverse patologie croniche quali ad es. la cirrosi epatica, i disordini linfoproliferativi come i linfomi ed il mieloma multiplo, nel sarcoma di Kaposi, nel carcinoma renale (neoplasie del resto spesso associate allo sviluppo di una sindrome depressiva), oltre che nella psoriasi, nelle glomerulonefriti mesangiocapillari proliferative, nell'artrite reumatoide ed in altre malattie autoimmuni.

Il $\text{TNF-}\alpha$ (o *cachettina*), monochina proteica prodotta dai macrofagi attivati, oltre che da linfociti T, cellule NK, mastociti, neuroni, astrociti e microglia, deve le sue denominazioni alla capacità di promuovere la necrosi emorragica delle masse neoplastiche ed un quadro clinico simile alla cachessia dei pazienti oncologici; esso, inoltre, favorisce il rilascio di IL-6, determina l'attivazione e l'aggregazione dei granulociti polimorfo-nucleati neutrofili, la liberazione di

enzimi proteolitici, la sintesi delle proteine di fase acuta, una riduzione delle resistenze vascolari periferiche associata ad una permeabilizzazione del microcircolo, un'accelerazione della frequenza cardiaca ed una diminuzione del pH ematico, azioni queste ultime particolarmente evidenti negli stati di *shock*. Il TNF α agisce poi sul SNC dove cagiona una permeabilizzazione della barriera emato-encefalica, l'apoptosi degli oligodendrociti (quindi facilita i fenomeni di demielinizzazione), l'innalzamento della temperatura di riferimento (è dunque un *pirogeno endogeno*) ed il rilascio di ACTH e corticosteroidi[133-135], mediando così quell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che è ritenuta marker fondamentale dei disturbi affettivi endogeni. Sembra infine che il TNF α possa causare una *down-regulation* dei recettori muscarinici M₂ nei tessuti periferici coinvolti dalla flogosi. Sulla base di questa osservazione si potrebbe ipotizzare che l'elevata concentrazione di TNF α rilevata nella corteccia prefrontale dei pazienti affettivi, possa giustificare il parallelo rilievo di una ridotta densità corticale dei recettori M₂, fenomeno che verosimilmente contribuirebbe ai deficit cognitivi caratteristici dei disturbi dell'umore[136-140].

Alla luce di queste osservazioni, è stato ipotizzato che gli antagonisti del recettore per il TNF- α (come ad es. l'etanercept), già impiegati per il trattamento di specifiche patologie infiammatorie, possano esercitare un'azione antidepressiva, congettura a sostegno della quale esisterebbero per adesso alcune limitate esperienze preliminari[141].

L'IFN γ è una citochina prodotta dai linfociti T helper, ma anche dai linfociti B, dalle cellule Natural Killer e dai monociti, la quale svolge un ruolo critico nella regolazione dell'immunità (innata e cellulo-mediata) contro agenti infettivi e proliferazione neoplastica, azioni esercitate anche attraverso l'attivazione dei monociti-macrofagi[142]. Essa costituisce inoltre un potente stimolo alla produzione di IL6 e – specie in compresenza del TNF- α , col quale sembra operare in sinergia – rappresenta il principale induttore della sintesi dell'*indolamina-2,3-deossigenasi* (IDO). L'IDO è un enzima prodotto dalle

cellule gliali, che catalizza la conversione del triptofano nelle cosiddette *chinurenine*, ovvero i metaboliti chinurenina, 3-idrossichinurenina, acido chinurenico, acido antranilico e -3-idrossiantranilico, acido xanturenico, acido picolinico e acido quinolinico. E' fatto noto che all'induzione dell'IDO conseguano rallentamento della crescita batterica e della proliferazione neoplastica; contemporaneamente, sembra che questo enzima coordini una contro-regolazione inibitoria nei confronti di un'eccessiva risposta infiammatoria[143], fenomeni dotati di un'ovvia utilità. D'altro canto, un'iperattivazione dell'IDO determinerebbe la depauperazione del precursore della 5-idrossitriptamina[144, 145] che, almeno in linea teorica, potrebbe svincolare i sistemi catecolaminergici dalla modulazione inibitoria normalmente esercitata dalla neurotrasmissione serotoninergica. Ebbene, secondo alcuni autori, questo fatto agirebbe da “ innesco ” della mania[146].

D'altro canto, è noto che alcune tra le chinurenine prodotte per il tramite dell'IDO si associano a proprietà depressogene ed ansiogeniche, altre esercitano azioni pro-ossidative: sono cioè in grado di alterare il metabolismo energetico mitocondriale, generando radicali liberi dell'ossigeno ed una conseguente perossidazione dei lipidi di membrana; altre ancora svolgono azioni eccito-tossiche, cui conseguirebbero fenomeni di neurotossicità ed apoptosi[147], che potrebbero giustificare la compromissione cognitiva ed il progressivo deterioramento delle funzioni superiori osservato nella malattia maniaco-depressiva[148-150].

A conferma di queste considerazioni, sono giunti i risultati di studi post-mortem effettuati sul tessuto cerebrale di pazienti bipolari, i quali avrebbero dimostrato un'incrementata concentrazione di kinurenine nella corteccia cingolata anteriore, cui corrispondeva una maggiore espressione gliale dell'enzima IDO[151].

Nella fattispecie, svariate esperienze sperimentali avrebbero evidenziato che la *3-idrossichinurenina* è una molecola pro-eccitotossica capace di generare radicali liberi, ma soprattutto che *l'acido quinolinico* è uno tra i più potenti

agonisti del recettore NMDA; questa neurotossica eccitatoria agisce anche favorendo il rilascio del glutammato ed inibendone il re-uptake, ciò che esita nel raggiungimento di concentrazioni sinaptiche particolarmente elevate e persistenti[152-154] , che sarebbero implicate nei fenomeni di neurotossicità neuronale. A questo proposito, è bene ricordare che la clearance del neurotrasmettitore, che avviene ad opera degli astrociti (i quali convertono il glutammato in glutamina), è inibita in presenza di elevati livelli di citochine infiammatorie[155, 156].

Il glutammato e soprattutto l'acido quinolinico sono stati recentissimamente posti in relazione con alcune patologie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla, la Corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica[157-163].

Se è vero che nel contesto di un episodio depressivo si registra un incremento dei livelli di citochine circolanti, che poi tornano a normalizzarsi in corso di eutimia, durante le fasi di eccitamento maniacale si assisterebbe ad un aumento ancora più marcato, fenomeno che potrebbe spiegare la progressività dei processi neurodegenerativi e il decorso deteriorativo del Disturbo Bipolare – specie riguardo al decadimento cognitivo – che per l'appunto sarebbe statisticamente correlato col numero di ricorrenze espansive[164-166]. Fra l'altro, è stato pure osservato che, col prosieguo della malattia, si verifica una graduale riduzione dei livelli di citochine anti-infiammatorie (come l'interleuchina-10), associato ad un progressivo incremento della concentrazione di citochine pro-infiammatorie (è ad es. ciò che accade al TNF- α)[167].

D'altro canto, si è pure addivenuti alla conclusione che la relazione fra i sistemi neurotrasmettitoriali e l'immunità aspecifica sia in realtà bi-direzionale: ad es. è noto che il controllo tonico simpatico noradrenergico interviene modulando in chiave antiinfiammatoria il rapporto sussistente fra citochine pro- ed anti-flogistiche. In effetti, nei modelli animali di depressione, il rilascio

di TNF- α che si verifica in risposta alla somministrazione di lipopolisaccaride è significativamente più elevato nei topi trattati con reserpina (un depletore di catecolamine), mentre viene sensibilmente ridotto da un inibitore della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina[168].

E' stato poi ipotizzato il ruolo di un deficit della via colinergica anti-infiammatoria che, in condizioni di integrità, inibirebbe il rilascio di citochine pro-infiammatorie in modelli di flogosi acuta[169, 170] .

L'ipotesi di una genesi infiammatoria dei disturbi affettivi sembra essere sostenuta pure da studi farmacologici. In tal senso, è interessante notare che alcuni tra i più efficaci timo-regolatori, come ad es. il litio, l'acido valproico, la carbamazepina e la lamotrigina, mostrano evidenti azioni anti-infiammatorie, da certuni poste in relazione con l'inibizione della *ciclo-ossigenasi inducibile* (COX-2)[171-173]. In effetti, alcuni studi concluderebbero che FANS come l'*acido acetilsalicilico* e gli inibitori selettivi della COX-2, come ad es. il *celecoxib*, posseggano una qualche efficacia nel trattamento del Disturbo Bipolare o, quantomeno, che possano accelerare la risposta agli antidepressivi. Tuttavia, è bene ricordare che la validità di queste ricerche è limitata dal disegno in add-on e/o in aperto e non è stata confermata in successive sperimentazioni[174-177]. D'altro canto, esistono rilievi epidemiologici indicativi di una minore incidenza di disturbi dell'umore nella sottopopolazione dei pazienti cardiovascolari trattati con statine, molecole che, oltre a condividere l'attività ipocolesterolemizzante, esercitano pure azioni anti-infiammatorie ed anti-ossidative[178-180].

Conferme in questo senso interverrebbero anche da alcune ricerche sull'*N-Acetil-Cisteina* (NAC), molecola dotata di proprietà anti-infiammatorie intrinseche, nonché precursore del *glutathione*, ovvero del principale anti-ossidante attivo sul SNC. I risultati di studi effettuati sull'animale da esperimento e nell'uomo di un'unica sperimentazione in add-on, controllata

con placebo, indicherebbero nella *NAC* un composto capace di esercitare azioni antidepressive[181-183].

Altri studi epidemiologici, infine, avrebbero evidenziato una relazione inversa fra consumo di pesce e prevalenza del Disturbo Bipolare nella popolazione generale[184]. I ricercatori sostengono che questo fenomeno sia riconducibile all'assunzione di acidi grassi poli-insaturi, in particolare degli *acidi grassi omega-3 eicosapentaenoico (EPA)* e *docosaesaenoico (DHA)*, i quali ridurrebbero la sintesi di citochine pro-infiammatorie, oltre a promuovere il rilascio di *BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)*[185]. A tal proposito, un trial clinico controllato avrebbe dimostrato l'efficacia degli acidi grassi omega-3 nel trattamento della depressione (ma non della mania). Tuttavia, il numero relativamente esiguo dei pazienti costitutivi il campione e la difformità metodologica di analoghe esperienze della ricerca, non consentono ad oggi di trarre conclusioni definitive[186].

Altre Condizioni Mediche Generali

Da una più ampia disamina della letteratura, emerge una serie ulteriore di condizioni fisiche associate al Disturbo Bipolare. Tra di esse abbiamo ad es. l'*emicrania*, per la quale sarebbe stata dimostrata una prevalenza lifetime più che doppia rispetto alla popolazione generale (15,2% contro il 7,0%)[187]. Inoltre, desta particolare interesse il rilievo che questa condizione sia sensibilmente più frequente tra i pazienti affetti da Disturbo Bipolare di II tipo, piuttosto che fra i bipolari I; infatti, a seconda degli studi considerati, la prevalenza lifetime di emicrania oscilla fra il 64,7 ed il 77% dei bipolari II, contro il 14-39.8% riscontrato nel tipo I, dunque una frequenza che è tra le due e le cinque volte maggiore[188, 189].

Un'altra condizione che mostra una significativa correlazione col Disturbo Bipolare è rappresentata dall'asma allergico che, come dimostrato da uno studio caso-controllo condotto in Germania, sarebbe in questi pazienti oltre cinque volte più frequente (*Odds Ratio* = 5.64; Intervallo di Confidenza 95% = 1.95-16.35)[190].

Ovviamente, dallo studio delle comorbidità dovrebbero essere sottratte tutte quelle condizioni psichiatriche chiaramente riconducibili all'eventuale malattia fisica, ovvero tutti quei disturbi mentali che rappresentano la diretta espressione – o comunque una delle immediate conseguenze – del processo patologico. E' ad es. il caso delle manifestazioni psico-comportamentali talora osservabili nel contesto della sclerosi multipla, specie quando le placche di demielinizzazione investono gli snodi del sistema limbico o dei lobi prefrontali. Allo stesso modo, sono criterio di esclusione tutte le altre condizioni neurologiche capaci di alterare la funzionalità del SNC, determinando conseguentemente anomalie di umore e comportamento, come ad es. cerebropatie congenite su base genetica od imputabili ad insulti fetali, idrocefalo, processi infettivi come meningiti ed encefaliti, traumi e contusioni cerebrali, neoformazioni endocraniche, ictus ed altre cerebrovasculopatie,

patologie neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer ed il morbo di Parkinson, etc... In base allo stesso criterio, sarebbero da escludere tutte le condizioni mediche generali potenzialmente causa di manifestazioni psico-affettive, come alcune endocrinopatie, ad es. le stesse tireopatie nella loro fase di acuzie, gli adenomi ipofisari secernenti come i prolattinomi, quelli secernenti somatotropina nel caso dell'acromegalia od ACTH, come nell'ipercortisolismo secondario del morbo di Cushing, le patologie cortico- e medullo-surrenaliche primitive, quali ad es. gli adenomi (ed i carcinoadenomi) ormono-secernenti, il feocromocitoma, ma anche il diabete mellito scompensato ed altre patologie dismetaboliche o nutrizionali come ad es. le disvitaminosi, le gravi alterazioni congenite od acquisite del metabolismo epatico, infine le condizioni di scompenso degli organi emuntori e quindi gli stati di intossicazione uremica e gli squilibri idro-elettrolitici od acido-base dell'insufficienza renale e la sindrome encefalo-epatica della cirrosi terminale, etc... etc... E' anche vero, tuttavia, che un tempo, quando non si disponeva di adeguati strumenti diagnostici, le forme che oggi definiremmo certamente secondarie erano classificate *tout-court* come malattie mentali. Basti ad esempio pensare alla diagnosi di *paralisi progressiva*²², esito del protrarsi di una misconosciuta infezione, come si seppe più tardi sostenuta dal *treponema pallidum*, la quale, soprattutto prima dell'avvento degli antibiotici, comportava indiscriminatamente l'ingresso in manicomio.

Allo stesso modo, dallo studio delle comorbidità sarebbe opportuno escludere tutte quelle condizioni mediche generali ragionevolmente attribuibili al trattamento o per le quali la terapia determini un sostanzioso incremento del rischio relativo. Tali sono ad es. l'obesità e le sindromi metaboliche (ipertrigliceridemia e diabete mellito) correlate agli antipsicotici atipici[191-194], l'ipotiroidismo e il diabete insipido nefrogenico da litio[195], la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) talora associata all'assunzione di acido

²² Sindrome cerebrale organica che può manifestarsi in corso di neurologia, ovvero la fase terziaria (tardiva) della sifilide.

valproico[196], etc...

E' certo però che, almeno per quanto riguarda quelle condizioni che mostrano una correlazione sia spontanea che di natura iatrogena col Disturbo Bipolare, come ad es. sindrome metabolica, diabete mellito e i distiroidismi, questa operazione sarà prevalentemente orientata sulla base di fallibili criteri di consequenzialità cronologica. Pertanto, pur restando possibile sul piano teorico, la questione conserva in pratica una straordinaria complessità.

Obiettivi dello Studio

Lo studio delle comorbidità tra Disturbo Bipolare e Condizioni Mediche Generali costituisce un argomento di vivo interesse, innanzitutto per la significativa frequenza con cui tali associazioni vengono riscontrate nella pratica clinica quotidiana, fenomeno che rappresenta una vera sfida per la gestione del trattamento farmacologico. D'altro canto, la correlazione tra disturbi dell'umore e comorbidità somatiche, pur documentata nei rilievi statistici, è stata nel suo complesso scarsamente indagata.

Partendo da queste considerazioni, la nostra ricerca si pone quale principale obiettivo la valutazione della prevalenza di una serie di patologie fisiche in un campione di pazienti affetti da Disturbi dello Spettro Bipolare ($n = 300$).

Ma in fondo, la nostra mal dissimulata speranza è che i semplici contributi epidemiologici possano alimentare le ricerche di coloro i quali ipotizzano l'esistenza di un legame fisiopatologico tra *CMG* e disordini psichiatrici. Non siamo infatti gli unici a ritenere che lo studio delle comorbidità somatiche dei disturbi affettivi costituisca un'autentica "*stele di Rosetta*" della Medicina, posta dalla Natura a suggerire il linguaggio etiopatogenetico di sindromi per troppo tempo rimaste idiopatiche.

Materiale e Metodo

Lo studio è stato effettuato su un campione di 300 pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per Disturbo Bipolare I, Disturbo Bipolare II o Disturbo Ciclotimico, afferenti agli ambulatori, al Day Hospital ed ai reparti della Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa. Ai fini della partecipazione allo studio, tutti i soggetti coinvolti hanno firmato un apposito modulo di consenso informato scritto. I pazienti sono stati selezionati in maniera consecutiva, indipendentemente dai precedenti ricoveri, dai pregressi trattamenti con farmaci antidepressivi, antipsicotici o timo-regolatori e dalla presenza di comorbidità psichiatriche e mediche. Come previsto dai criteri del DSM-IV sono stati esclusi dallo studio coloro che presentavano sintomi affettivi *chiaramente* secondari ad uso di sostanze o a Condizioni Mediche Generali.

Tutti i pazienti reclutati sono stati valutati tramite la *SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinical Version)*, con cui si rileva sia la diagnosi principale di Disturbo Bipolare che le eventuali diagnosi di Asse I in comorbidità.

La comorbidità psichiatrica è stata definita come la presenza di una concomitante o antecedente diagnosi di Asse I (secondo il DSM-IV) in aggiunta alla diagnosi principale di Disturbo Bipolare. Nella fattispecie, abbiamo vagliato le seguenti diagnosi di Asse I: Disturbo da Uso di Alcool, Disturbo da Uso di Sostanze, Disturbo di Panico, Fobia Sociale, Fobia Semplice, Disturbo Ossessivo-Compulsivo, Disturbo Post-Traumatico da Stress, Disturbo da Ansia Generalizzata, Disturbi Somatoformi, Anoressia e Bulimia Nervosa. Le schede SCID-I sono state somministrate ai pazienti da medici interni alla Clinica Psichiatrica, previo specifico addestramento all'utilizzo delle scale, effettuato da specialisti esperti nella valutazione dei pazienti, ovvero ricercatori con almeno 3 anni di esperienza clinica ed una comprovata familiarità con i criteri del DSM-IV. Il completamento di ciascuna di queste schede richiedeva una

media di circa 1 ora. Inoltre, ogniqualvolta si è reso necessario, abbiamo integrato i dati raccolti con le informazioni ottenute da ogni fonte disponibile, ivi inclusa l'eventuale documentazione medica ed i familiari conviventi dei pazienti.

Per raccogliere maggiori informazioni riguardanti l'anamnesi psichiatrica dei soggetti in studio, è stata poi utilizzata la 'scheda riassuntiva per la diagnosi' facente parte della *Semi-structured Interview for Mood Disorder (SIMD-R)*, intervista diagnostica semi-strutturata per la valutazione dei Disturbi dell'Umore; la SIMD-R è stata inoltre impiegata per ricostruire l'anamnesi familiare psichiatrica dei pazienti e per registrare i dati riguardanti i trattamenti effettuati precedentemente rispetto all'intervista.

Il funzionamento globale dei pazienti è stato valutato utilizzando la scala *GAF (Global Assessment of Functioning)*, tramite la quale è possibile attribuire un punteggio compreso tra 1 e 100, proporzionale al grado di adattamento del soggetto.

Per definire tipologia e severità dei sintomi psicopatologici in atto al momento dell'intervista, si è fatto ricorso alla versione a 18 items della *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS[197])*.

Tramite la *Clinical Global Impression scale (CGI)[198]*, abbiamo invece rilevato la gravità globale trasversale del quadro clinico, oltre che l'efficacia e la tollerabilità della terapia in atto.

E' stato poi indagato il profilo temperamentale dei pazienti tramite la *briefTEMPS-M[199]*, un questionario composto da 35 item volti ad esplorare il temperamento affettivo dei soggetti reclutati.

Per valutare la prevalenza di una serie di Condizioni Mediche Generali abbiamo impiegato un questionario standardizzato Intervista semi-strutturata per le Malattie Fisiche (ISMF). Fra le altre cose, questa scheda consentiva di stabilire se l'esordio della malattia fisica era antecedente o successivo rispetto all'inizio della terapia psicofarmacologica e se questa patologia era eventualmente presente nei familiari di primo grado del paziente. In particolare,

affinché il rilievo di una Condizione Medica Generale venisse considerato attendibile, era necessario che la diagnosi fosse effettuata da uno specialista – o dal medico di famiglia – e che il paziente avesse effettuato, almeno transitoriamente, una terapia specifica per il disturbo in questione.

Abbiamo inoltre utilizzato, per limitare i bias operatore-dipendenti, un protocollo standardizzato che contempla un questionario, appositamente sviluppato per indagare in maniera sistematica la funzionalità di ogni organo ed apparato. Si tratta della scala CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*), uno strumento originariamente sviluppato per raccogliere le diagnosi di malattie croniche della popolazione adulta e geriatrica, ritenuto sufficientemente valido ed attendibile. La CIRS è strutturata in 13 sistemi od apparati, l'alterazione di ognuno dei quali prevede 5 diversi livelli di gravità, con valori compresi tra 0 (ovvero assenza di patologia) e 4 (cioè disturbi in grado di mettere a repentaglio la vita), attribuiti secondo la scala Likert-type. Dalla scala CIRS si possono ricavare diverse misure di severità: innanzitutto il punteggio totale, dato ovviamente dalla somma dei punteggi ottenuti nelle 13 categorie, che fornisce una stima dell'impegno globale; il numero di categorie interessate (ovvero il numero di organi od apparati affetti da patologia); il numero di categorie con punteggio pari a 3 (che corrisponde al numero di organi od apparati affetti da patologia severa ma non gravissima); infine un indice di severità media delle malattie, ricavato dividendo il totale per il numero di patologie registrate. Inoltre, poiché nello studio in esame tutti i punteggi CIRS sono stati assegnati da un singolo operatore, non è stato necessario effettuare alcuna prova di inter-rater reliability.

Strumenti di Valutazione

La *SCID-I CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinical Version)* è un'intervista semi-strutturata specificamente progettata per la valutazione clinica dei pazienti psichiatrici secondo i criteri del DSM-IV. Può essere utilizzata per la diagnosi della maggior parte dei disturbi di Asse I e per quelli di personalità sull'Asse II. Questa scala consente anche una stima della gravità e permette inoltre di stabilire il peso che i disturbi hanno esercitato nell'arco degli ultimi 5 anni.

La SCID-I è composta da una serie di moduli contenenti domande atte ad indagare la presenza dei criteri previsti dal DSM-IV per le diverse categorie diagnostiche. Ogni modulo è indipendente e può essere utilizzato come tale in funzione di più specifiche ricerche. La maggior parte dell'intervista è affidata al giudizio del clinico, che ha il compito di estrapolare la propria obiettiva valutazione sia dalle risposte del paziente, sia attingendo da altre fonti, ciò che implica l'utilizzo della SCID da parte di intervistatori esperti[200].

La *SIMD-R (Semi-structured Interview for Mood Disorder)* è un questionario semi-strutturato che permette di valutare le principali diagnosi affettive ed il tipo di episodio in atto. Prevede inoltre la raccolta sistematica di dati anamnestici quali familiarità psichiatrica, numero e durata delle fasi precedenti, età d'esordio dell'episodio indice, numero degli eventuali tentativi di suicidio, presenza di sintomatologia residua, risposta ai trattamenti pregressi, presenza di melanconia e/o di caratteristiche psicotiche,

La *GAF (Global Assessment of Functioning)* (vedi Appendice) è presentata come l'Asse V all'interno del sistema di classificazione multi-assiale proposto dal DSM-IV. Essa consente una valutazione del *funzionamento globale* dell'individuo (psicologico, sociale ed occupazionale), da effettuarsi

tramite una scala a 10 livelli – ognuno dei quali suddiviso in ulteriori 10 punti – alla quale si deve attribuire un punteggio compreso tra 1 e 100, proporzionale al grado di adattamento del soggetto.

La *BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)* (vedi Appendice), sviluppata negli anni '60, è la più vecchia delle rating scale e deve essere somministrata da intervistatori dotati di buona esperienza clinica. Essa è costituita da 18 item aventi l'obiettivo di consentire una valutazione trasversale, rapida e sensibile, del *quadro psicopatologico globale*. Un'intervista libera della durata di circa 30 minuti consente l'osservazione del paziente e la raccolta delle informazioni necessarie per l'attribuzione dei punteggi. Gli item della scala, in particolare, esplorano i comportamenti osservati (per esempio il rallentamento motorio e l'atteggiamento manierato) ed i contenuti evidenziati durante l'intervista (come ad es. ansia, umore depresso, sentimenti di colpa, insolito contenuto del pensiero, etc...). La dimensione esplorata in ciascun item viene brevemente descritta sulla scheda stessa, benché non vengano forniti criteri strutturati specifici ed univoci, indicativi del livello di gravità, fatto che renderebbe necessaria la misurazione dell'"*inter-rater reliability*".

Il punteggio attribuito ad ogni item può variare tra 0 e 7, che corrisponde alla seguente valutazione empirica di gravità: *non valutato, assente, molto lieve, lieve, moderato, media gravità, grave, molto grave*. Anche se questa scala risente di una scarsa definizione degli item rispetto alle dimensioni esplorate, la rapidità di somministrazione ne fa uno degli strumenti più pratici per la valutazione della fenomenica psicopatologica e dei relativi cambiamenti nel decorso del disturbo[201].

La *CGI (Clinical Global Impression scale)* (vedi Appendice), inizialmente sviluppata per uno studio di vaste dimensioni sulla schizofrenia (*PRB Collaborative Schizophrenia Studies*), ha tra i suoi scopi la valutazione della *gravità di malattia*, oltre che del *rapporto rischio/beneficio*, ovvero

l'*indice di efficacia* della terapia in atto. La snellezza del test ne facilita l'applicazione reiterata, che lo psichiatra applica per valutare le variazioni delle suddette caratteristiche nel tempo.

La versione utilizzata nel nostro studio è composta da 3 item: il primo riguarda la gravità della malattia al momento dell'intervista, il secondo il miglioramento globale dall'inizio del trattamento, mentre il terzo ricostruisce l'indice di efficacia dei trattamenti, appunto il rapporto tra gli effetti indesiderati ed il beneficio ottenuto.

Nel primo item il punteggio espresso può variare tra 0 e 7 e corrisponde alla seguente valutazione di gravità: *non valutato, remissione completa, solo marginalmente ammalato, lievemente ammalato, moderatamente ammalato, notevolmente ammalato, patologia psichica grave, patologia psichica gravissima*. Anche nel secondo item il punteggio espresso può variare tra 0 e 7 e corrisponde alla seguente valutazione di miglioramento globale: *non valutato, condizioni molto migliorate, condizioni moderatamente migliorate, condizioni lievemente migliorate, nessun cambiamento, condizioni lievemente peggiorate, condizioni moderatamente peggiorate, condizioni molto peggiorate*. Nel terzo item il punteggio espresso varia tra 1 e 16 a seconda della presenza di effetti collaterali (*nessuno, non interferenti in modo significativo, interferenti in modo significativo, prevalenti rispetto all'effetto terapeutico*) ed entità dell'effetto terapeutico (*notevole, moderato, lieve, immodificato o peggiorato*).

La briefTEMPS-M (vedi Appendice) è un questionario di autovalutazione del temperamento affettivo ed ansioso composto da 35 items. Il punteggio attribuito ad ogni item può variare tra 1 e 5 (*assente, lieve, moderato, molto, moltissimo*). Per ogni voce, al paziente viene richiesto di indicare il grado che meglio descrive il proprio modo di sentirsi durante la maggior parte della vita. I primi 7 item esplorano il *temperamento depressivo*, gli item da 8 a 14 il *temperamento ciclotimico*, da 15 a 21 l'*ipertimico*, da 22 a 28 l'*irritabile* e da 29 a 35 il *temperamento ansioso*.

La prevalenza delle malattie fisiche è stata valutata con un questionario standardizzato la ISMF e la scala CIRS (cumulative illness scale).

La prima esplora la positività anamnestica per cinquantacinque (55) disturbi e/o fattori di rischio medico. Con questo strumento è inoltre possibile registrare la relazione temporale fra l'esordio della CMG e l'inizio della terapia psicofarmacologica, nonché l'eventuale presenza della malattia nei familiari di primo grado.

In particolare, le condizioni morbose indagati sono rappresentate da: *Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjogren, Vasculiti, Fibromialgia, Psoriasi, Vitiligine, Alopecia Areata, Dermatite Seborroica, Iperitiroidismo, Ipotiroidismo, Tiroidite di Hashimoto, Tiroiditi Subacute, Malattia di Graves-Basedow, Diabete Mellito, Obesità, Iperensione Arteriosa ($PA_{sist} > 140\text{mmHg}/PA_{diast} > 90\text{mmHg}$), Ipercolesterolemia (colesterolo tot. $> 200\text{mg/dl}$), Ipertrigliceridemia ($> 150\text{mg/dl}$), Sindrome Metabolica, Ictus, Emorragia Cerebrale, Sclerosi Multipla, Malattia di Alzheimer, Malattia di Pick, Malattia di Parkinson, Malattia di Huntington, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Cefalea, Infarto del Miocardio, Angina Pectoris, Aritmie Cardiache, Prolasso Mitralico, Scompenso Cardiaco, BPCO, Fibrosi Polmonare, Edema Polmonare Cronico, Embolia Polmonare, Nefropatie, Asma, Orticaria, Rinocongiuntivite Allergica, Dermatite Atopica, Emopatie, Sindrome del Colon Irritabile, Meteorismo, Stipsi Cronica, Ernia Jatale, MICI (Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali), Vaginismo, Dispareunia, Cefalea Post-Coitale, Dismenorrea, PCOS (Sindrome dell'Ovaio Policistico).*

La scala CIRS permette di valutare la condizione medica generale del paziente fotografata al momento della visita valutando ogni apparato, attribuendo un punteggio da 0 a 4 in base alla gravità. Si esplorano tutti gli apparati attraverso 13 item da cui poi si ottiene una misura della salute somatica attraverso l'Indice di Severità e l'indice di Comorbidità nonché dai punteggi totali ottenuti dagli item.

Il medico, sulla base della storia clinica, dell'esame obiettivo e della sintomatologia presentata definisce il livello di gravità per ognuna delle categorie:

0 assente: nessuna compromissione d'organo/sistema

1 lieve: la compromissione d'organo/sistema non interferisce con la normale attività; il

trattamento può essere richiesto oppure no; la prognosi è eccellente (esempi possono essere abrasioni cutanee, ernie, emorroidi).

2 moderato: la compromissione d'organo/sistema interferisce con la normale attività; il

trattamento è necessario; la prognosi è buona (esempi possono essere colelitiasi, diabete o fratture).

3 grave: la compromissione d'organo/sistema produce disabilità; il trattamento è

indilazionabile; la prognosi può non essere buona (esempi possono essere carcinoma

operabile, enfisema polmonare, scompenso cardiaco)

4 molto grave: la compromissione d'organo/sistema mette a repentaglio la sopravvivenza;

il trattamento è urgente; la prognosi è grave (esempi possono essere infarto del

miocardio; stroke; sanguinamenti gastro-intestinali; embolia).

Si ottengono due indici:

L'Indice di severità, che risulta dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo

la categoria patologie psichiatriche/comportamentali);

L'Indice di comorbidità, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un

punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali).

Analisi Statistiche

Abbiamo sottoposto l'intero campione dei pazienti affetti da Disturbi dello Spettro Bipolare – e successivamente gli specifici sottogruppi clinici – all'analisi di prevalenza delle succitate *CMG*.

Ai fini dello snellimento delle indagini statistiche, abbiamo fatto confluire nell'unico gruppo del '*Disturbo Bipolare di II Tipo*' i pazienti con un effettivo Disturbo Bipolare II ed i soggetti con diagnosi di Disturbo Ciclotimico, operazione consentita dalla notevole sovrapposizione sintomatologica mostrata dalle due varianti cliniche.

Da una indagine preliminare è emerso che le diagnosi somatiche più frequenti tendevano ad aggregarsi attorno a due principali categorie, ovvero i disordini endocrino-metabolici e le patologie a genesi immuno-allergica. Forti di questa constatazione, abbiamo provveduto ad orientare in maniera più specifica le analisi statistiche, riunendo nell'insieme delle "*Malattie Metaboliche*" (di seguito *MM*) il *Diabete Mellito*, l'*Obesità*, la *Sindrome Metabolica** e nell'insieme delle *Condizioni Disreattive* (di seguito *CD*) tutte le patologie allergiche ed autoimmuni registrate.

Su questa base abbiamo sì è quindi provveduto a confrontare le caratteristiche socio-demografiche, epidemiologiche e cliniche, oltre che di gravità della sintomatologia affettiva, nelle sottopopolazioni dei pazienti con e senza *MM*, infine nei pazienti rispettivamente con e senza *CD*.

L'analisi comparativa è stata condotta utilizzando metodiche di *regressione logistica* e di *cross-tabulation (test del χ quadro)* per le variabili categoriali, mentre le variabili metrico-dimensionali sono state confrontate tramite il *T-test di Student*.

* La *Sindrome Metabolica* o "*sindrome X*" consiste in un peculiare quadro clinico caratterizzato da elevato rischio cardiovascolare, definito dall'associazione di *obesità addominale* (ovvero circonferenza vita >94cm nel ♂ e >80cm nella ♀), con almeno due fra i seguenti fattori: *ipertrigliceridemia* (>150mg/dl), *ridotti valori di colesterolo HDL* (<40mg/dl nel ♂ ed <50mg/dl nella ♀), *pressione arteriosa* $\geq 130/85$ mmHg, *glicemia a digiuno* ≥ 100 mg/dl.

I livelli di *significatività statistica* (a doppia coda, non potendo prevedere la distribuzione dei risultati) sono stati convenzionalmente posti sotto alla soglia del 5%: in altri termini, un dato è considerato statisticamente significativo soltanto quando la probabilità che la correlazione dipenda dal caso sia inferiore al 5% ($p < 0,05$).

Risultati

Caratteristiche Socio-Demografiche e Diagnostiche

Dall'analisi delle caratteristiche sociodemografiche eseguite sulla casistica di 300 pazienti con Disturbo Bipolare, è emerso che 112 (37,3%) erano maschi e 188 (62,7%) femmine.

L'età media dei pazienti era pari a 47,58 anni.

Per quanto riguarda lo stato civile, 103 pazienti (34,3%) erano nubili o celibi, 135 pazienti (45%) erano coniugati, 19 (6,3%) convivevano e non erano mai stati coniugati, 7 (2,3%) erano conviventi ed erano stati precedentemente coniugati, 20 (6,7%) separati o divorziati, mentre 16 (5,3%) erano vedovi.

Circa il livello di scolarità, 31 pazienti (10,3%) risultavano aver terminato solo la scuola elementare, 102 (34,0%) avevano conseguito il diploma di scuola media inferiore, 119 (39,7%) il diploma di scuola media superiore, mentre 48 pazienti (16,0%) avevano ricevuto un'istruzione universitaria.

Per quanto riguarda la distribuzione diagnostica la casistica risultava costituita da 184 (61,3%) pazienti affetti da Disturbo Bipolare di I tipo e 116 (38,7%) di pazienti con Disturbo Bipolare II o Disturbo Ciclotimico.

Prevalenza delle Malattie Fisiche

Come precedentemente accennato, in questa casistica, la valutazione anamnestica delle comorbidità mediche associate ha evidenziato misure di prevalenza piuttosto elevate sia per le malattie metaboliche (come *Diabete Mellito*, *Obesità*), che per alcune patologie ad eziologia idiopatica ed immuno-allergica (ad es. *Psoriasi*, *Asma Bronchiale*, *Dermatite Seborroica*, *Dermatite Atopica*, *Fibromialgia*, *Alopecia Areata*, *Vasculiti*, *Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali*).

Nella fattispecie, le *MM* che emergevano con frequenza inusualmente elevata erano rappresentate da:

- *Diabete Mellito*, riscontrato nel 9% (n=27) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 4.8%[202] ;
- *Obesità*, riscontrata nel 25,3% (n=76) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 9%[203] ; in particolare, limitatamente alle stime epidemiologiche di diabete mellito ed obesità, si è fatto riferimento ai dati disponibili per la popolazione generale italiana, poiché le diverse abitudini alimentari osservate nei vari paesi industrializzati (ad es. gli Stati Uniti) possono incidere considerevolmente sul dato, conducendo ad una conseguente distorsione dei risultati (*bias di selezione*).

Le *CD* registrate con frequenza inaspettatamente elevata erano invece rappresentate da:

- *Psoriasi*, riscontrata nel 7,7 % (n = 23) dei pazienti; ricordiamo a tal proposito che la prevalenza della psoriasi nella popolazione generale si attesta sul 2,5%)[204];
- *Asma Bronchiale*, riscontrata nel 7 % (n=21) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 4-5% ;
- *Dermatite Seborroica* (la quale può precedere o comunque essere correlata alla psoriasi)[124, 205], riscontrata nel 8 % (n=24) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 1-3%[206] ;
- *Dermatite Atopica*, riscontrata nel 9,3 % (n=28) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 1-3% [207];
- *Fibromialgia*, riscontrata nel 5 % (n=15) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 2-4,7%[208, 209] ;
- *Alopecia Areata*, riscontrata nel 3 % (n=9) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 0,1-0,2%[207] ;
- *Vasculiti*, riscontrate nel 1,3% (n=4) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale 2-6/100.000[210] ;
- *Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (Morbo di Chrön, Retto-*

colite Ulcerosa), riscontrate nello 1 % (n=3) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 0,2%[211] ;

Confronto fra bipolari con e senza Malattie Metaboliche (MM)

Come risulta dalla **Tabella 2**, i pazienti con *MM* ammontavano al 44,7% del totale (n=134) ed erano costituiti per il 62,7% da femmine (n=84) e per il 37,3% da maschi (n=50). Conseguentemente erano 104 (62,7%) le femmine senza malattie metaboliche e 62 (37,3%) i maschi con negatività anamnestica per tali disturbi. Nonostante la discrepanza delle frequenze, non abbiamo rilevato alcuna significativa differenza rispetto alla distribuzione di genere delle *MM* ($p=1.00$), fatto attribuibile al prevalere delle donne nel campione complessivo (62,7%; n=188 vs 37,3%; n=112).

Analogamente, fra pazienti con e senza *MM* non emergeva alcuna differenza statisticamente significativa riguardo alla *Distribuzione della Diagnosi Psichiatrica Principale*: infatti, in entrambi i sottogruppi si registrava una lievissima differenza di prevalenza di soggetti con Disturbo Bipolare di I tipo (61,2% n:82 pz con malattie metaboliche e 61,4% n:102 pz senza malattie metaboliche) e con Disturbo Bipolare di II tipo (38,8% n:52 pz con malattie metaboliche e 38,6% n:64 pz senza malattie metaboliche), categoria quest'ultima che ricordiamo includeva pure i ciclotimici.

Bipolari dismetabolici e non, sono stati quindi confrontati riguardo alla frequenza delle varie comorbidità psichiatriche (**Tabella 2; Appendice**). Da questa indagine emergeva che i disturbi per i quali era individuabile una prevalenza significativamente diversa erano rappresentati da:

- *Abuso/Dipendenza da Cocaina*, più frequente nei bipolari senza *MM*

8,4% (n=14) vs 0,7% (n=1); p=0,00

- *Disturbo da Ansia Generalizzata*, più frequente nei bipolari con MM

35,8% (n=48) vs 22,9% (n=38); p=0,01

- **Disturbo di Personalità Borderline, più frequente nei bipolari senza MM 20,7% (n=34) vs 15,7% (n=21); p=0,26**

Vi è poi una correlazione solo tendenzialmente significativa fra bipolari dismetabolici e Fobia Sociale: 14,2% (n=19) vs 7,8% (n=13); p=0,08

Infine risulta ovvia e perfettamente inutile l'associazione rilevata fra *Anoressia Nervosa* (sottotipo *restrictor*) ed assenza di MM 6 % (n=10) vs 0,7% (n=1); p=0,01.

Come risulta in **Tabella 3 (Appendice)**, esiste una solida – oltre che intuitiva – differenza nell'età media dei bipolari con e senza MM; infatti, la media delle età nel sottogruppo dei pazienti dismetabolici era pari a 53,56 anni (DS±12,82) contro i 43,02 anni (DS±14,10) dei bipolari senza MM (p=0,00). Tuttavia, nonostante la maggiore età e la sovrapposizione con i disordini metabolici, il sottoinsieme dei soggetti bipolari non mostrava una maggiore gravità del disturbo mentale, come evidenziato dall'item “*Gravità della Malattia*” della scala CGI (3,73±1,23 vs 3,57±1,30; p=0,28). Analogamente, non emergeva alcuna sostanziale discrepanza in termini di *Funzionamento Globale*, come registrato dal punteggio GAF, che si attestava su una media di 57,54(DS±12,58) nei pazienti con MM e di 58,73(DS±13,26) nei soggetti senza MM (p=0,43).

Nei bipolari dismetabolici era invece significativamente più elevata l'*Età d'Esordio dell'Episodio Maggiore* (32,34±13,53 vs 28,84±12,38; p=0,03) ed a questo riguardo una tendenza verso una più avanzata età al momento del primo trattamento (32,69±13,00 vs 30,42±11,91; p=0,13).

Nessuna significativa differenza emergeva quanto a *Numero Medio di*

Ricoveri, che era pari a 2,59 ($\pm 4,183$) nel sottogruppo dei bipolari dismetabolici ed a 2,43 ($\pm 6,530$) negli altri ($p=0,82$). Per quanto riguarda l'*Età del Primo Ricovero*, vi era un'associazione fra presenza di *MM* ed un'età relativamente maggiore, ma la correlazione non raggiungeva la significatività statistica ($36,70 \pm 14,496$ vs $34,17 \pm 15,024$; $p=0,28$).

Un altro dato più elevato nei pazienti con malattie metaboliche è rappresentato dalla *Durata dei trattamenti* (espresso in anni) che era di $20,42 (\pm 12, 37)$ rispetto ai pazienti non dismetabolici $12,99 (\pm 11, 27)$ con il raggiungimento della significatività statistica ($p=0,00$)

In relazione al *Quadro Psicopatologico Trasversale*, registrato tramite la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, risultava una differenza debole, ma pur sempre statisticamente significativa, a carico dell'*item 8*, che indicava una relativa maggior gravità del sintomo '*Grandiosità*' a carico dei bipolari non dismetabolici ($1,33 \pm 0,97$ vs $1,13 \pm 0,51$; $p=0,02$).

La scheda BPRS svelava infine una tendenza non pienamente significativa all'associazione tra presenza di *MM* ed una maggiore gravità dei sintomi registrati agli *item 1, 4, 9 e 18*, ovvero '*Implicazione Somatica*' ($3,26 \pm 1,80$ vs $2,88 \pm 1,81$; $p=0,07$), '*Disorganizzazione Concettuale*' ($1,49 \pm 1,12$ vs $1,28 \pm 0,82$; $p=0,07$) , '*Umore Depresso*' ($2,89 \pm 1,80$ vs $2,52 \pm 1,68$; $p=0,07$), '*Disorientamento*' ($1,07 \pm 0,38$ vs $1,01 \pm 0,11$; $p=0,07$),

Riguardo al *Temperamento Affettivo*, esplorato tramite la *Brief-TEMPS-35*, sono emerse correlazioni fra *MM* e tipo ansioso ($16,56 \pm 6,21$ vs $17,16 \pm 6,97$; $p=0,44$), nonché fra bipolari non dismetabolici ed assetto temperamentale ciclotimico ($18,59 \pm 7,90$ vs $17,88 \pm 7,67$; $p=0,43$). Tuttavia in entrambi i casi il peso dell'associazione era per la verità piuttosto scarso, vista la modesta divergenza dei relativi punteggi.

Per ciò che concerne il rapporto con il trattamento, non si evidenziava

nessuna significativa correlazione fra presenza (od assenza) di *MM* e le seguenti terapie psicofarmacologiche (*anamnesi farmacologica pregressa*):

- *Litio*: era stato assunto dal 58,2% (n=78) dei dismetabolici contro il 48,8% (n=81) degli altri (p=0,10);
- *Acido Valproico*: era stato assunto dal 73,1% (n=98) dei bipolari con *MM*, contro il 69,3% (n=115) dei soggetti non dismetabolici (p=0,46);
- *Neurolettici Tipici*: erano stati assunti dal 52,7% (n=68) dei dismetabolici contro il 53,8% (n=86) degli altri (p=0,86);
- *Neurolettici Atipici*: erano stati assunti dal 56,7% (n=72) dei bipolari con *MM* contro il 60% (n=96) dei soggetti non dismetabolici (p=0,57).

Vi era una tendenza all'associazione fra presenza di malattie metaboliche e somministrazione di *Antidepressivi*, assunti dal 87,3% (n=117) dei bipolari con *MM* e dall' 84,8% (n=140) dei soggetti non dismetabolici (p=0,46).

Abbiamo valutato poi Indice di Severità e Comorbidità della scala CIRS che risultano entrambi maggiori nei pazienti con *MM* rispetto a quelli dei pazienti senza dismetabolismi come era facile aspettarsi con IS 1,53(±0,29)vs 1,24(±0,22) con p=0,00 e IC di 2,27(±1,46)vs 0,90(±1,30) con p=0,00 e quindi entrambe statisticamente significative.

Confronto fra bipolari con e senza Condizioni Disreattive (CD)

Sono state quindi effettuate le medesime analisi confrontando bipolari con e senza disturbi del sistema immunitario. Ricordiamo a tal proposito che nella categoria delle malattie immuno-allergiche abbiamo incluso: *Lupus*

Eritematoso Sistemico, Sclerosi Multipla, Vasculiti, Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren, Psoriasi, Vitiligine, Dermatite Seborroica, Tiroidite di Hashimoto, Tiroiditi Subacute, Malattia di Graves-Basedow, Asma Bronchiale, Orticaria, Rinocongiuntivite Allergica, Dermatite Atopica, Alopecia Areata, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (Morbo di Cröhn, Rettocolite Ulcerosa).

I pazienti con *CD* rappresentavano il 43,7% (n=131) dell'intero campione ed erano costituiti per il 67,2% (n=88) da femmine e per il rimanente 32,8% (n=43) da maschi, differenza tuttavia priva di significatività statistica ($p=0,16$), poiché nel nostro campione vi era una proporzionale prevalenza di donne (62,7%; n=188 vs 37,3%; n=112). Erano conseguentemente 100 (59,2%) le femmine senza *CD* e 69 (40,8%) i maschi con negatività anamnestica per tali disturbi.

Analogamente, fra pazienti con e senza *CD* non emergeva alcuna differenza statisticamente significativa riguardo alla distribuzione della diagnosi psichiatrica principale: nel sottogruppo dei pazienti disreattivi avevamo infatti il 58 % (n=76) di bipolari I ed il 42% (n=55) di bipolari II, contro il 63,9% (n=108) ed il 36,1% (n=61) rispettivamente rilevato nell'insieme dei soggetti non disreattivi ($p=0,30$).

Bipolari disreattivi e non, sono stati quindi confrontati riguardo alla frequenza delle varie comorbidità psichiatriche (**Tabella 4; Appendice**).

Si è rilevata associazione fra *CD* e *disturbi d'ansia*, in particolare con la *Fobia Sociale* [(15,3%(n=20) vs 7,1% (n=12); $p=0,03$)] e con il *Disturbo d'Ansia generalizzato*[(35,1%(n=46) vs 23,7% (n=40); $p=0,03$)].

Come risulta dalla **Tabella 5** , tra bipolari con e senza *CD* non emergeva nessuna significativa differenza in termini di *Età Media* ($46,45 \pm 14,22$ vs

48,72±14,69; p=0,18), *Gravità di Malattia* secondo la CGI (3,55±1,25 vs 3,72±1,28; p=0,26), *Funzionamento Globale* secondo la GAF (59,41±13,34 vs 57,27±12,62; p=0,16). Abbiamo invece registrato una debole tendenza all'associazione fra presenza di CD ed una minore *Età d'Esordio dell'Episodio Maggiore* (29,25±11,94 vs 31,25±13,73; p=0,19) nonché l'*Età del Primo Trattamento* (30,71±11,30 vs 32,01±13,26; p=0,37)

Per quanto riguarda la *Durata del trattamento* (espressa in anni) sono risultati un numero minore di anni in pazienti con CD rispetto a quelli senza CD 15,75(±11,96) vs 16,77(±12,62) p=0.48

In relazione al *Quadro Psicopatologico Trasversale*, registrato tramite la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, le uniche dimensioni sintomatologiche per le quali sono state rilevate delle differenze statisticamente significative sono rappresentate dagli *item 2, 14*, rispettivamente "*Ansia*", "*Mancanza di Cooperazione*".

Nel caso dell'*Ansia* (item 2), i bipolari disreattivi mostravano un punteggio medio più elevato e pari a 4,06(±1,53) contro 3,67(±1,60) dei pazienti senza CD (p=0,03).

Relativamente all'item 14 (*Mancanza di Cooperazione*) erano stavolta i soggetti non disreattivi ad esibire un punteggio mediamente superiore, ovvero 1,24(±0,81) vs 1,10(±0,45); (p=0,05).

Riguardo al *Temperamento Affettivo*, esplorato tramite la *Brief-TEMPS-35*, sono emerse correlazioni fra presenza di CD ed i tipi ciclotimico (19,29±7,88 vs 17,49±7,65; p=0,05) ed ansioso (18,53±6,78 vs 15,50±6,08; p=0,00).

Per ciò che concerne il rapporto con il trattamento, non si evidenziava nessuna significativa correlazione fra presenza (od assenza) di malattie

immuno-allergiche e le seguenti terapie psicofarmacologiche (*anamnesi farmacologica pregressa*)tranne che per il Litio

- *Litio*: era stato assunto dal 46,6% (n=61) dei disreattivi contro il 58% (n=98) degli altri (p=0,05);
- *Acido Valproico*: era stato assunto dal 71% (n=93) dei bipolari con CD, come il 71% (n=120) dei soggetti non disreattivi (p=1,00);
- *Neurolettici Atipici*: erano stati assunti dal 56% (n=70) dei disreattivi contro il 60,5% (n=98) degli altri (p=0,44).

Neurolettici Tipici, assunti dal 49,2% (n=62) dei bipolari con CD contro il 56,4% (n=92) dei soggetti non disreattivi (p=0,22).

In ultima analisi, abbiamo valutato gli Indici di Severità e di Comorbidità della scala CIRS anche nei pazienti con CD e si è visto che seppure maggiori rispetto ai soggetti non disreattivi con IS $1,48(\pm 0,29)$ vs $1,28(\pm 0,26)$ con $p=0,00$ e IC di $2,07(\pm 1,63)$ vs $1,09(\pm 1,31)$ con $p=0,00$ (e quindi entrambe statisticamente significative) rimangono tuttavia inferiori a quelli osservati per le malattie metaboliche dato ovviamente il diverso impatto delle patologie sugli organi colpiti.

Discussione

La casistica esaminata nel presente studio era costituita da pazienti ambulatoriali e pazienti seguiti in regime di Day Hospital e/o ricoverati nei reparti della Clinica Psichiatrica dell'Università degli Studi di Pisa. Queste caratteristiche del reclutamento spiegano la prevalenza dei pazienti affetti da Disturbo Bipolare di I tipo (61,3%, n=184), che costituivano quasi i 2/3 dei soggetti valutati, contro circa 1/3 di pazienti con Disturbo Bipolare II o Disturbo Ciclotimico (38,6%, n=116). Considerando il setting di raccolta dei dati e la conseguente distribuzione diagnostica, il campione è ovviamente rappresentativo di una popolazione clinica con Disturbo Bipolare da moderato a grave, in trattamento presso un centro specialistico di terzo livello.

In questa casistica, la valutazione anamnestica delle comorbidità mediche associate, ha evidenziato valori di prevalenza piuttosto elevati sia per le malattie metaboliche (come *Diabete Mellito*, *Obesità*), che per alcune patologie ad eziologia idiopatica ed immuno-allergica (ad es. *Psoriasi*, *Asma Bronchiale*, *Dermatite Atopica*, *Vasculiti*, *Alopecia Areata*, *Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali*).

Si sono osservati inoltre anche tassi di elevati riguardo la prevalenza di cefalea nel 33%, (n=99) del campione con una familiarità che era pari al 25,7% dei pazienti (n=77).

E' da anni descritta nella letteratura internazionale l'esistenza di comorbidità tra cefalea e disturbi psichiatrici[212]. In particolare, la depressione e i disturbi d'ansia rappresentano ad oggi i disturbi più frequenti nel paziente affetto da cefalea [213]. In alcuni studi si è osservato che l'emicrania presenta comorbidità con attacchi di panico disturbo bipolare, fobia sociale, ansia generalizzata[214]. Inoltre, è descritto da una recente indagine che la cefalea

cronica comporta addirittura un elevato rischio di suicidio negli adolescenti[215]. Come documenta uno studio longitudinale di Guidetti e colleghi, la presenza di comorbidità psichiatrica comporta anche una scarsa risposta al trattamento farmacologico della cefalea[216].

Interessante tener presente la relazione patogenetica fra serotonina ed Emicrania. La Serotonina a cui è attribuito un ruolo patogenetico nell'attacco emicranico è localizzata in diversi distretti del nostro organismo: nel tratto gastro-intestinale dove stimola la motilità, nelle Piastrine dove promuove una azione vasocostrittrice e trombogena, e nel SNC dove modula funzioni neurologiche e psichiche tra cui la trasmissione degli stimoli dolorifici.

Di fatto alcuni fra i più potenti antiemicranici come i triptani sono agonisti dei recettori 5HT_{1D}, hanno azione serotoninergica, inducono vasocostrizione cerebrale[217, 218].

Indifferentemente dal sesso di appartenenza, poco meno della metà dei nostri pazienti evidenziava almeno una patologia metabolica, dato che risulta decisamente maggiore rispetto a quanto riportato in altri studi, nei quali ad es. l'obesità coinvolgeva soltanto il 4.6% dei bipolari mentre il diabete una proporzione variabile tra il 4.3 ed il 17% dei soggetti esaminati[219-221]. Nel nostro studio l'obesità colpisce il 25.3%(n=76) mentre il diabete si ha nel 9%(n=27)dei bipolari.

Questo dato potrebbe ragionevolmente esser imputato alle conseguenze

comportamentali che la gravità del quadro psicopatologico necessariamente implica. E' infatti verosimile che queste forme si associno ad uno stile di vita insalubre, caratterizzato da condotte sedentarie, tendenza al discontrollo alimentare ed iperfagia, che ovviamente favoriscono l'incremento ponderale e le alterazioni metaboliche. A ciò si deve aggiungere il fatto che la terapia psicofarmacologica assunta può incidere sull'appetito e sul comportamento alimentare; agli antipsicotici atipici, in quanto molecole direttamente destabilizzanti l'omeostasi endocrino-metabolica, è stato in particolare riconosciuto un ruolo nello sviluppo anticipato di *Intolleranza al Glucosio* e *Diabete Mellito*[69, 222-224]. Tuttavia, almeno nel nostro campione, non abbiamo riscontrato alcuna significativa correlazione fra particolari trattamenti somministrati e presenza di *MM*. In questo senso, è decisamente più sorprendente la mancanza di una correlazione fra uso pregresso di *Neurolettici Tipici* e presenza di *MM*, [53,8%(n=86) vs 52,7%(n=69); p=0,86] ma soprattutto fra *Antipsicotici Atipici* e *MM* [56,7%(n=72) vs 60%(n=96); p=0,57]. Questo dato sembrerebbe indicare una minore importanza dei trattamenti farmacologici rispetto ad altre variabili quali la gravità e la durata di malattia. In effetti, anomalie del metabolismo glucidico erano state osservate nei pazienti maniaco-depressivi (oltre che negli schizofrenici) già a partire dagli anni '20, quindi ben prima dell'era psicofarmacologica.

Come atteso, i soggetti con *MM* erano mediamente più anziani di oltre 10 anni rispetto ai pazienti non dismetabolici ($53,56 \pm 12,82$ vs $43,02 \pm 14,10$; p=0,00). Nei bipolari con *MM* risultano più elevate sia l'*Età d'Esordio dell'Episodio Maggiore*, ($32,34 \pm 13,53$ vs $28,84 \pm 12,38$; p=0,03), sia l'*Età al Primo Trattamento* ($32,69 \pm 13,00$ vs $30,42 \pm 11,91$; p=0,13), ma la *Durata di Malattia nei pazienti con MM* restava sensibilmente maggiore ($20,42 \pm 12,37$) rispetto ai pazienti senza malattie metaboliche ($12,99 \pm 11,27$). Nonostante ciò e in disaccordo con quanto riportato da altri gruppi di ricerca[219, 225], i bipolari dismetabolici reclutati non manifestavano significativi scostamenti in

termini di *Gravità di Malattia* (punteggio $CGI=3,73\pm1,23$ vs $3,57\pm1,30$; $p=0,28$) e di *Funzionamento Globale* (punteggio $GAF=57,54\pm12,58$ vs $58,73\pm13,26$; $p=0,43$). E' verosimile che più che la gravità del quadro clinico al momento dell'osservazione, peraltro mediamente elevata in tutti i pazienti, sia proprio la durata della malattia e dei trattamenti a favorire lo sviluppo di MM.

In relazione al *Quadro Psicopatologico Trasversale*, registrato tramite la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, gli unici rilievi meritevoli di commento sarebbero rappresentati dalla correlazione fra presenza di MM, sintomatologia depressiva e maggiore gravità delle dimensioni sintomatologiche esplorate dagli item 1, 4, 9 e 18 ovvero '*Implicazione Somatica*' ($3,12\pm1,90$ vs $2,67\pm1,84$; $p=0,06$), '*Disorganizzazione Concettuale*' ($1,46\pm1,07$ vs $1,23\pm0,75$; $p=0,06$), '*Umore Depresso*' ($2,99\pm1,89$ vs $2,54\pm1,78$; $p=0,06$), '*Disorientamento*' ($1,07\pm0,38$ vs $1,01\pm0,11$; $p=0,07$).

L'*Implicazione Somatica*, cioè il '*Grado di interesse presentato per la propria salute fisica attuale*', potrebbe intuitivamente riflettere una ragionevole preoccupazione per le problematiche metaboliche del paziente e per le relative conseguenze su *Speranza e Qualità di Vita*.

La '*Disorganizzazione Concettuale*', cioè il '*Grado in cui il processo ideativo è confuso, sconnesso o disorganizzato*' potrebbe invece riflettere quella tendenza alla compromissione cognitiva caratteristica delle forme più gravi del Disturbo Bipolare, rilievo quest'ultimo che la selezione della nostra casistica avrebbe appiattito semplicemente per la scarsa adesione mostrata dai pazienti più impegnati.

Per l'*'Umore Depresso'*, potremmo richiamarci al ruolo della *leptina*, elevati livelli della quale sono comunemente riscontrati nelle MM; ebbene, studi recentissimi individuano in questo ormone una molecola potenzialmente depressogena. A questo proposito, delle varie obiezioni praticabili, ci pare poco credibile l'ipotesi che il maggior punteggio all'item '*Umore Depresso*' costituisca un fattore di rischio comportamentale per lo sviluppo di *Obesità* e di MM più in generale; in effetti, se è vero che la minor iniziativa psicomotoria e

la sedentarietà solitamente associate a questa condizione – conseguentemente il minor dispendio energetico – possano in qualche modo contribuire alla progressione del quadro metabolico, dobbiamo a questo proposito ricordare che l'item della *BPRS* in questione riflette in realtà una situazione trasversale, ovvero “attuale” all'intervista psichiatrica e che quindi non fornisce alcuna informazione inerente le caratteristiche pregresse del decorso come ad es. l'eventuale prevalenza delle fasi depressive inibite su quelle eccitativo-iperattive.

Ad ogni modo, è evidente che i suddetti risultati della *BPRS* consistono in associazioni non pienamente significative, per cui è doveroso attribuirvi un peso limitato.

E' probabilmente più interessante la constatazione che fra pazienti con e senza *MM*, non emergesse alcuna differenza statisticamente significativa riguardo alla *Distribuzione della Diagnosi Psichiatrica Principale*, riscontrando in entrambi i sottogruppi esattamente la medesima prevalenza di soggetti con Disturbo Bipolare di I tipo (61,2%, n=82) e con Disturbo Bipolare di II tipo (38,8%, n=64). In altri termini, la presenza di *MM* sembrerebbe costituire una dimensione diffusa, ovvero che incide in maniera trasversale sui Disturbi dello Spettro Bipolare.

Di più difficile interpretazione è invece la correlazione con alcune *Comorbidità Psichiatriche* come ad es. l'associazione negativa con *Abuso/Dipendenza da Cocaina* [0,7%(n=1) vs 8,4%(n=14); p=0,00] In molti pazienti bipolari sia la malattia che i trattamenti con antipsicotici possono indurre episodi di binge e night eating syndrome. In questi casi il cibo diventa una vera e propria sostanza di abuso che sembra prevenire l'uso di altre sostanze. Studi recenti hanno mostrato una correlazione inversa tra uso di sostanze e grande obesità [226].

Ad ogni modo, il dato più interessante continua ad essere rappresentato dalla prevalenza delle condizioni dismetaboliche nell'intero campione dei nostri pazienti bipolari. Il legame tra Disturbo Bipolare ed affezioni metaboliche, più volte riportato in letteratura ed almeno nella nostra esperienza non esclusivamente attribuibile al trattamento psicofarmacologico, potrebbe essere giustificato dall'ipotesi di un'iperattivazione stabile dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), cui consegue l'incrementato rilascio degli *ormoni dello stress* (od *ormoni contro-insulari*). Tra di essi, l'adrenalina è ritenuta il mediatore in grado di alimentare e sostenere il circolo vizioso dell'ansia, poiché è in grado di determinare manifestazioni neurovegetative periferiche come ad es. cardiopalmo, palpitazioni, vampate di calore, sudorazione, tremori.

Il ruolo centrale, tuttavia, sarebbe esercitato dal cortisolo: da un lato, questo incide in maniera protratta sul ricambio glucidico attraverso la mobilizzazione di glucosio dai tessuti di deposito, oltre che tramite la neo-sintesi dello zucchero; dall'altro lato, esso contrasta l'azione internalizzante il glucosio coordinata dall'insulina[84]. La stimolazione cronica del sistema HPA, caratteristica dei disturbi affettivi endogeni, potrebbe pertanto giustificare lo sviluppo di una resistenza all'azione dell'insulina, quindi di *intolleranza al glucosio*, infine di diabete mellito franco. Sembra inoltre che l'ipercortisolemia protratta sia causa di un analogo fenomeno di resistenza nei confronti della *leptina*, ormone prodotto dagli adipociti e normalmente deputato a veicolare il segnale della sazietà, ciò che giustificherebbe la correlazione fra Disturbo Bipolare ed obesità[84]. Tra l'altro sembra che la leptina intervenga pure nella modulazione delle risposte immunitarie e che costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione)[128-130].

Ipercortisolismo e resistenza periferica all'insulina avrebbero inoltre un'azione diretta sul metabolismo delle ammine biogene: esistono infatti studi i quali concludono che il cortisolo sia in grado di promuovere la sintesi del trasportatore di membrana per la serotonina, evento cui conseguirebbero un

potenziamento dell'up-take ed una ridotta disponibilità sinaptica del neurotrasmettitore[87, 89]. Per di più, alcuni recenti studi sperimentali – eseguiti su colture di cellule endoteliali di midollare surrenale bovina – avrebbero dimostrato che questo steroide è in grado di attivare la *Mono-Amino-Ossidasi A*, ovvero il principale enzima catabolico della serotonina, fenomeno che potrebbe concorrere alla deplezione del neurotrasmettitore.

In secondo luogo, la resistenza all'insulina giustificerebbe una ridotta captazione periferica degli amminoacidi neutri[90] ed un conseguente squilibrio plasmatico con relativo eccesso di fenilalanina e tirosina (precursori delle catecolamine). Ora, poiché il passaggio del triptofano attraverso la barriera ematoencefalica avviene in competizione con gli amminoacidi neutri, si potrebbe teoricamente determinare una relativa deplezione centrale del precursore della serotonina. Tra l'altro, è stato dimostrato che l'enzima *triptofano decarbossilasi* – che catalizza la conversione del metabolita intermedio idrossitriptofano in serotonina – coincide esattamente con la *DOPA-decarbossilasi*, enzima che dirige la decarbossilazione della diidrossifenilalanina in dopamina[34, 92]. Potremmo allora ipotizzare che, in presenza di una deplezione centrale di triptofano, l'enzima si ritrovi a catalizzare prevalentemente la decarbossilazione a catecolamine (dopamina e noradrenalina). Tale squilibrio neurotrasmettitoriale potrebbe tradursi in una riduzione del rapporto tra la funzione serotoninergica (di modulazione inibitoria) e quella catecolaminergica (fondamentalmente eccitatoria), fenomeno da alcuni autori posto in relazione con la patogenesi della disregolazione affettiva[93].

Come precedentemente riportato, dall'analisi della nostra casistica emergeva inoltre un'inattesa frequenza di sindromi idiopatiche ed immuno-allergiche, nella fattispecie:

- *Psoriasi*, riscontrata nel 7,7% (n = 23) dei pazienti; ricordiamo a tal proposito che la prevalenza della psoriasi nella popolazione generale

si attesta sul 2,5%)[204];

- *Asma Bronchiale*, riscontrata nel 7,% (n=21) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 4-5%[204] ;
- *Dermatite Seborroica* (la quale può precedere o comunque essere correlata alla psoriasi), riscontrata nel 8% (n=24) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 1-3%[205] ;
- *Dermatite Atopica*, riscontrata nel 9,3% (n=28) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 1-3%[206, 207] ;
- *Orticaria* riscontrata nel 9,3% (n=28) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale =2-5%[207]
- *Fibromialgia*, riscontrata nel 5,7% (n=14) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 2-4,7%[208] ;
- *Alopecia Areata*, riscontrata nel 2,9% (n=7) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 0,1-0,2%[206] ;
- *Vasculiti*, riscontrate nel 1,6% (n=4) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale 2-6/100.000[210] ;
- *Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (Morbo di Chrön, Retto-colite Ulcerosa)*, riscontrate nello 1% (n=3) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 0,2%[211] ;
- *Rinocongiuntivite allergica*: riscontrata nel 18,3% (n=55) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 10-20%[204]

- Tiroidite di Hashimoto riscontrata nel 4% (n=12) dei pazienti[204]
- Tiroidite subacuta riscontrata nel 1% (n=3) dei pazienti[204]
- Morbo di Graves riscontrata nel 1,3% (n=4) dei pazienti[204]
- Ipotiroidismo riscontrato nel 20,3% (n=61) dei pazienti; prevalenza nella popolazione generale = 3-4% con una familiarità pari al 12%(n=36)[204]

La prevalenza complessiva, che risultava anche stavolta indipendente dal sesso di appartenenza, ammontava a circa il 45% (n=131) dell'intero campione, dato ancor più sorprendente se consideriamo che la pur ampia raccolta anamnestica non era allargata a tutte le condizioni allergiche ed autoimmunitarie note; la scheda di valutazione, infatti, includeva soltanto *Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi Multipla, Vasculiti, Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren, Psoriasi, Vitiligine, Dermatite Seborroica, Tiroidite di Hashimoto, Tiroiditi Subacute, Malattia di Graves-Basedow, Asma Bronchiale, Orticaria, Rinocongiuntivite Allergica, Dermatite Atopica, Alopecia Aerata, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (Morbo di Cröhn, Rettocolite Ulcerosa).*

Questi dati sono particolarmente interessanti soprattutto per la sproporzione con la prevalenza riscontrata nella popolazione generale, presso la quale si registra il 3,2% circa di patologie autoimmuni e circa il 20% di condizioni allergiche[227, 228]

Inoltre, la presenza delle patologie immuno-allergiche non si associava alla severità della sintomatologia affettiva, né all'età dei pazienti e soprattutto – dato più interessante – non condizionava il sottotipo del Disturbo Bipolare espresso. Nel sottogruppo dei pazienti disreattivi avevamo infatti il 58% (n=76) di bipolari I ed il 42% (n=55) di bipolari II, contro il 63,9% (n=108) ed il 36,1% (n=61) rispettivamente rilevato nell'insieme dei soggetti non disreattivi (p=0,30). Al pari delle malattie metaboliche, anche le condizioni disreattive sembrano dunque rappresentare una dimensione trasversale ai Disturbi dello Spettro Bipolare.

Interessante anche la correlazione tra *Disturbo di personalità borderline* e

malattie immunoallergiche [(22,9%(n=30) vs 15% (n=25); p=0,08)] . E' possibile che più che al disturbo bipolare la presenza di malattie immunoallergiche si associ alla instabilità umorale e reattività emotiva di tipo temperamentale, che a loro volta favorirebbero in alcuni casi la comparsa di stati di malattia maniacali e depressivi.

Riguardo alla prevalenza delle varie comorbidità psichiatriche (**Tabella 4; Appendice**) si è notata una interessante correlazione fra *CD* e *Disturbi Fobici*, in particolare con la *Fobia Sociale* [(15,3%(n=20) vs 7,1% (n=12); p=0,02)], con la *Fobia Semplice* [(16%(n=21) vs 9,5% (n=16); p=0,09)] e con il *Disturbo d'ansia generalizzato* [(35,1%(n=46) vs 27,3% (n=40); p=0,03)]

Relativamente al *Temperamento Affettivo* (dati della *Brief-TEMPS-35*), sono emerse correlazioni fra presenza di *CD* ed i tipi *Ciclotimico* (19,29±7,88 vs 17,49±7,65; p=0,05) ed *Ansioso* (18,53±6,78 vs 15,50±6,08; p=0,00).

Si evidenzia così un interessante relazione tra *CD* ed ansia che è pure confermata dall'esame del *Quadro Psicopatologico Trasversale*, in quanto la scheda *BPRS* svela un'associazione statisticamente significativa fra affezioni immuno-allergiche ed un punteggio medio più elevato all'item 2 (appunto 'Ansia', ovvero *Timore, paura o eccessiva preoccupazione per il presente o il futuro*) e pari a 4,06(±1,53) contro 3,67(±1,60) dei pazienti senza *CD* (p=0,03).

A questo proposito possiamo affermare che la presenza della comorbidità medica (metabolica ed immuno-allergica) sembrerebbe individuare un sottotipo del Disturbo Bipolare più spesso associato con disturbi d'ansia.

Dall'analisi dei dati raccolti con la CIRS abbiamo osservato che nei pazienti con malattie immuno allergiche l'Indice di Comorbidità era decisamente maggiore rispetto ai pazienti del gruppo senza tali patologie (2,07±1,63 vs 1,09±1,31), differenza che pur restando significativa era molto meno evidente per ciò che concerne l'indice di Severità (1,48±0,29

vs $1,28 \pm 0,26$ $p=0,00$) da interpretarsi probabilmente come una maggiore presenza di patologie in comorbidità nei pazienti con CD, ma di certo di minore gravità e quindi di minore severità da un punto di vista organico.

Infatti nei pazienti con MM l'indice di Severità mostra un valore superiore ($1,53 \pm 0,29$ vs $1,24 \pm 0,22$ $p=0,00$) sia rispetto al gruppo di pazienti senza MM ma anche rispetto al gruppo dei pazienti con CD, così come l'Indice di Comorbidità ($2,27 \pm 1,46$ vs $0,90 \pm 1,30$ $p=0,00$)

Come in altre esperienze, il nostro studio confermerebbe dunque l'esistenza di una stretta relazione tra Disturbo Bipolare e Disordini da Ipersensibilità. Il rilascio di citochine pro-infiammatorie e la conseguente flogosi sistemica cronica – anche di entità lieve-moderata – rappresenterebbe il momento patogenetico centrale dei disturbi affettivi e presumibilmente concorre alla progressione patogenetica del Disturbo Bipolare. Sembra infatti che l'esposizione ad alcuni mediatori flogistici possa produrre un quadro sindromico simil-depressivo, connotato da alterazioni del pattern ipnico, ipobulia, anedonia, iporessia, spossatezza, etc.... Questo fenomeno di inibizione psico-comportamentale costituirebbe un autentico meccanismo di difesa, teso a facilitare il recupero dell'omeostasi compromessa da affezioni sistemiche intercorrenti. Ebbene, nei pazienti psichiatrici, la disregolazione o l'impropria attivazione di tali meccanismi, potrebbe giustificare l'emergere ed il persistere dei disordini affettivi. D'altro canto, non è escluso che patologie sistemiche croniche misconosciute sottendano quadri psichiatrici solo apparentemente “funzionali”

Di fatto, studi sperimentali effettuati nei pazienti con disturbi dell'umore, dimostrano un significativo incremento nell'espressione dei marker flogistici ed un aumento delle concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie, evidente sia a livello periferico, che a carico del SNC, fenomeno quest'ultimo, noto come “*neuro-infiammazione*”. D'altro canto,

l'infusione endovenosa di citochine pro-infiammatorie rappresenta probabilmente il miglior modello sperimentale di depressione nell'uomo. Inoltre, sul piano clinico, è esperienza comune il riscontro di flessione dell'umore in associazione con condizioni mediche generali caratterizzate dalla presenza di uno stato infiammatorio, come ad es. malattie infettive, collagenopatie (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, etc...), coronaropatie, , correlazione che non può essere semplicemente ridotta ad una mera causalità "psicologica". Qualcosa di analogo si realizza anche su base iatrogena come ad es. nel trattamento farmacologico di alcuni tipi di cancro od in corso di radioterapia, circostanze nelle quali sembra che l'emergere della sintomatologia depressiva possa esser prevenuto dalla profilassi con antidepressivi.

I mediatori flogistici cui la letteratura attribuisce un ruolo centrale sono in particolare rappresentati dalle *interleuchine 1 e 6* (IL-1, IL-6), dal *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) e dall'*interferon- γ* (IFN- γ) ed almeno per alcune di esse, i ricercatori hanno individuato una concentrazione stato-dipendente. Ad es., è stato dimostrato che i livelli di IL6, di frequente incrementati nelle fasi di eccitamento maniacale, si normalizzano in occasione della remissione clinica. Analogamente, il TNF- α aumenta in corso di depressione e torna a normalizzarsi nei soggetti responsivi alla terapia psicofarmacologica, ma non nei pazienti resistenti al trattamento.

L'IL1 è una citochina rilasciata prevalentemente dai monociti-macrofagi attivati, oltre che da cellule dendritiche, astrociti, fibroblasti, endotelioцити, etc... Essa svolge azione pro-infiammatoria, stimola la proliferazione dei linfociti T-helper e la relativa secrezione di IL-2, favorisce la sintesi di IL-6 ed IL-8 (*fattore chemiotattico*), la produzione epatocellulare delle *proteine di fase acuta* (come l'*aptoglobina* e la *proteina C reattiva* o PCR), elevati livelli delle quali sono stati riscontrati nel plasma di individui affetti da Disturbo Bipolare. L'IL1 agisce inoltre sul SNC, inducendo una stimolazione dell'asse HPA e – sul piano clinico – sonno, inappetenza e febbre (assieme all'IL-2, all'IL-6, al

TNF ed all'IFN- γ , l'IL-1 è di fatto uno dei principali *pirogeni endogeni*), .

L'IL6 è un ormone polipeptidico che può essere sintetizzato da molteplici tipi di cellule come ad es. fibroblasti, endotelioцити, monociti-macrofagi, mastociti, linfociti T attivati, cheratinociti ed anche da molte linee cellulari tumorali. La sintesi di questa citochina è indotta da infezioni e neoplasie, per il tramite del TNF α e dell'IFN ed è inoltre favorita dalla leptina, rilievo quest'ultimo che pone un interessante punto di contatto con la sindrome metabolica (in effetti, questo ormone non ha soltanto un ruolo critico nella genesi dell'obesità, ma sembra pure che intervenga nella modulazione delle risposte immunitarie e che costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo della depressione).

L'IL6 svolge un ruolo essenziale nella reazione infiammatoria acuta ed è implicata nella regolazione della risposta immunitaria e dell'ematopoiesi. Nella fattispecie, essa induce la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule secernenti immunoglobuline, l'attivazione dei linfociti T, la proliferazione dei cheratinociti, la sintesi epatica di alcuni fattori del complemento (come il C3C ed il C4), oltre che delle proteine di fase acuta. L'IL6 è inoltre un potente stimolatore della produzione di CRH, meccanismo questo che potrebbe sostenere una protratta iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e che a lungo andare determinerebbe una down-regulation delle risposte cellulari ed umorali.

Un'incrementata concentrazione plasmatica di IL6 è stata dimostrata in diverse patologie croniche quali ad es. la cirrosi epatica, i disordini linfoproliferativi come i linfomi ed il mieloma multiplo, nel sarcoma di Kaposi, nel carcinoma renale (neoplasie del resto spesso associate allo sviluppo di una sindrome depressiva), oltre che nella psoriasi, nelle glomerulonefriti mesangiocapillari proliferative, nell'artrite reumatoide ed in altre malattie autoimmuni.

Il TNF- α (o *cachettina*), monochina proteica prodotta dai macrofagi attivati,

oltre che da linfociti T, cellule NK, mastociti, neuroni, astrociti e microglia, deve le sue denominazioni alla capacità di promuovere la necrosi emorragica delle masse neoplastiche ed un quadro clinico simile alla cachessia dei pazienti oncologici; esso, inoltre, favorisce il rilascio di IL-6, determina l'attivazione e l'aggregazione dei granulociti polimorfo-nucleati neutrofili, la liberazione di enzimi proteolitici, la sintesi delle proteine di fase acuta, una riduzione delle resistenze vascolari periferiche associata ad una permeabilizzazione del microcircolo, un'accelerazione della frequenza cardiaca ed una diminuzione del pH ematico, azioni queste ultime particolarmente evidenti negli stati di *shock*. Il TNF α agisce poi sul SNC dove cagiona una permeabilizzazione della barriera emato-encefalica, l'apoptosi degli oligodendrociti (quindi facilita i fenomeni di demielinizzazione), l'innalzamento della temperatura di riferimento (è dunque un *pirogeno endogeno*) ed il rilascio di ACTH e corticosteroidi, mediando così quell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che è ritenuta marker fondamentale dei disturbi affettivi endogeni. Sembra infine che il TNF α possa causare una *down-regulation* dei recettori muscarinici M₂ nei tessuti periferici coinvolti dalla flogosi. Sulla base di questa osservazione si potrebbe ipotizzare che l'elevata concentrazione di TNF α rilevata nella corteccia prefrontale dei pazienti affettivi, possa giustificare il parallelo rilievo di una ridotta densità corticale dei recettori M₂, fenomeno che verosimilmente contribuirebbe ai deficit cognitivi caratteristici dei disturbi dell'umore.

Alla luce di queste osservazioni, è stato ipotizzato che gli antagonisti del recettore per il TNF- α (come ad es. l'etanercept), già impiegati per il trattamento di specifiche patologie infiammatorie, possano esercitare un'azione antidepressiva, congettura a sostegno della quale esisterebbero per adesso alcune limitate esperienze preliminari.

L'IFN γ è una citochina prodotta dai linfociti T helper, ma anche dai linfociti B, dalle cellule Natural Killer e dai monociti, la quale svolge un ruolo critico nella regolazione dell'immunità (innata e cellulo-mediata) contro agenti

infettivi e proliferazione neoplastica, azioni esercitate anche attraverso l'attivazione dei monociti-macrofagi. Essa costituisce inoltre un potente stimolo alla produzione di IL6 e – specie in compresenza del TNF- α , col quale sembra operare in sinergia – rappresenta il principale induttore della sintesi dell'*indolamina-2,3-deossigenasi* (IDO). L'IDO è un enzima prodotto dalle cellule gliali, che catalizza la conversione del triptofano nelle cosiddette *chinurenine*, ovvero i metaboliti chinurenina, 3-idrossichinurenina, acido chinurenico, acido antranilico e -3-idrossiantranilico, acido xanturenico, acido picolinico e acido quinolinico. E' fatto noto che all'induzione dell'IDO conseguono rallentamento della crescita batterica e della proliferazione neoplastica; contemporaneamente, sembra che questo enzima coordini una contro-regolazione inibitoria nei confronti di un'eccessiva risposta infiammatoria, fenomeni dotati di un'ovvia utilità. D'altro canto, un'iperattivazione dell'IDO determinerebbe la depauperazione del precursore della 5-idrossitriptamina che, almeno in linea teorica, potrebbe svincolare i sistemi catecolaminergici dalla modulazione inibitoria normalmente esercitata dalla neurotrasmissione serotoninergica. Ebbene, secondo alcuni autori, questo fatto agirebbe da “ innesco ” della mania.

D'altro canto, è noto che alcune tra le chinurenine prodotte per il tramite dell'IDO si associano a proprietà depressogene ed ansiogeniche, mentre altre esercitano azioni pro-ossidative: sono cioè in grado di alterare il metabolismo energetico mitocondriale, generando radicali liberi dell'ossigeno ed una conseguente perossidazione dei lipidi di membrana; altre ancora svolgono azioni eccito-tossiche, cui conseguirebbero fenomeni di neurotossicità ed apoptosi, che potrebbero giustificare la compromissione cognitiva ed il progressivo deterioramento delle funzioni superiori osservato nella malattia maniaco-depressiva.

A conferma di queste considerazioni, sono giunti i risultati di studi post-mortem effettuati sul tessuto cerebrale di pazienti bipolari, i quali avrebbero dimostrato un'incrementata concentrazione di kinurenine nella corteccia

cingolata anteriore, cui corrispondeva una maggiore espressione gliale dell'enzima IDO.

Nella fattispecie, svariate esperienze sperimentali avrebbero evidenziato che la *3-idrossichinurenina* è una molecola pro-eccitotossica capace di generare radicali liberi, ma soprattutto che *l'acido quinolinico* è uno tra i più potenti agonisti del recettore NMDA; questa neurotossica eccitatoria agisce anche favorendo il rilascio del glutammato ed inibendone il re-uptake, ciò che esita nel raggiungimento di concentrazioni sinaptiche particolarmente elevate e persistenti, che sarebbero implicate nei fenomeni di neurotossicità neuronale. A questo proposito, è bene ricordare che la clearance del neurotrasmettitore, che avviene ad opera degli astrociti (i quali convertono il glutammato in glutammina), è inibita in presenza di elevati livelli di citochine infiammatorie.

Il glutammato e soprattutto l'acido quinolinico sono stati recentissimamente posti in relazione con alcune patologie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la Sclerosi Multipla, la Corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Se è vero che nel contesto di un episodio depressivo si registra un incremento dei livelli di citochine circolanti, che poi tornano a normalizzarsi in corso di eutimia, durante le fasi di eccitamento maniacale si assisterebbe ad un aumento ancora più marcato, fenomeno che potrebbe spiegare la progressività dei processi neurodegenerativi e il decorso deteriorativo del Disturbo Bipolare – specie riguardo al decadimento cognitivo – che per l'appunto sarebbe statisticamente correlato col numero di ricorrenze espansive. Fra l'altro, è stato pure osservato che, col prosieguo della malattia, si verifica una graduale riduzione dei livelli di citochine anti-infiammatorie (come l'interleuchina-10), associato ad un progressivo incremento della concentrazione di citochine pro-infiammatorie (è ad es. ciò che accade al $\text{TNF-}\alpha$).

D'altro canto, si è pure addivenuti alla conclusione che la relazione fra i sistemi neurotrasmettitoriali e l'immunità aspecifica sia in realtà bi-direzionale:

ad es. è noto che il controllo tonico simpatico noradrenergico interviene modulando in chiave antiinfiammatoria il rapporto sussistente fra citochine pro- ed anti-flogistiche. In effetti, nei modelli animali di depressione, il rilascio di TNF- α che si verifica in risposta alla somministrazione di lipopolisaccaride è significativamente più elevato nei topi trattati con reserpina (un depletore di catecolamine), mentre viene sensibilmente ridotto da un inibitore della ricaptazione della noradrenalina come la desipramina.

E' stato poi ipotizzato il ruolo di un deficit della via colinergica anti-infiammatoria che, in condizioni di integrità, inibirebbe il rilascio di citochine pro-infiammatorie in modelli di flogosi acuta .

L'ipotesi di una genesi infiammatoria dei disturbi affettivi sembra essere sostenuta pure da studi farmacologici. In tal senso, è interessante notare che alcuni tra i più efficaci timo-regolatori, come ad es. il litio, l'acido valproico, la carbamazepina e la lamotrigina, mostrano evidenti azioni anti-infiammatorie, da certuni poste in relazione con l'inibizione della *ciclo-ossigenasi inducibile* (COX-2). In effetti, alcuni studi concluderebbero che FANS come l'*acido acetilsalicilico* e gli inibitori selettivi della COX-2, come ad es. il *celecoxib*, posseggano una qualche efficacia nel trattamento del Disturbo Bipolare o, quantomeno, che possano accelerare la risposta agli antidepressivi. Tuttavia, è bene ricordare che la validità di queste ricerche è limitata dal disegno in add-on e/o in aperto e non è stata confermata in successive sperimentazioni. D'altro canto, esistono rilievi epidemiologici indicativi di una minore incidenza di disturbi dell'umore nella sottopopolazione dei pazienti cardiovascolari trattati con statine, molecole che, oltre a condividere l'attività ipocolesterolemizzante, esercitano pure azioni anti-infiammatorie ed anti-ossidative.

Conferme in questo senso interverrebbero anche da alcune ricerche sull'*N-Acetil-Cisteina* (NAC), molecola dotata di proprietà anti-infiammatorie intrinseche, nonché precursore del *glutathione*, ovvero del principale anti-

ossidante attivo sul SNC. I risultati di studi effettuati sull'animale da esperimento e nell'uomo di un'unica sperimentazione in add-on, controllata con placebo, indicherebbero nella *NAC* un composto capace di esercitare azioni antidepressive.

Altri studi epidemiologici, infine, avrebbero evidenziato una relazione inversa fra consumo di pesce e prevalenza del Disturbo Bipolare nella popolazione generale. I ricercatori sostengono che questo fenomeno sia riconducibile all'assunzione di acidi grassi poli-insaturi, in particolare degli *acidi grassi omega-3 eicosapentaenoico (EPA)* e *docosaesaenoico (DHA)*, i quali ridurrebbero la sintesi di citochine pro-infiammatorie, oltre a promuovere il rilascio di *BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)*. A tal proposito, un trial clinico controllato avrebbe dimostrato l'efficacia degli acidi grassi omega-3 nel trattamento della depressione (ma non della mania). Tuttavia, il numero relativamente esiguo dei pazienti costitutivi il campione e la difformità metodologica di analoghe esperienze della ricerca, non consentono ad oggi di trarre conclusioni definitive.

Tabelle

Condizioni mediche generali nei veterani americani (Kilbourne AM et al. (2004).
 "Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder."
 Bipolar Disord)

Elenco patologie	Pz bipolari	Controlli	Valore di P
<i>Ipertensione arteriosa</i>	34.8 %;	36.8 %	0.0066
<i>Diabete mellito</i>	17.2 %	15.6 %	0.0035
<i>Lombalgia</i>	15,4%	10,6%	0.0001
<i>BPCO</i>	10,6%	9,4%	0.0050
<i>Cardiopatìa ischemica</i>	10,6%	16,4%	<0.0001
<i>Gastrite</i>	6,6%	5,0%	<0.0001
<i>Scompenso cardiaco congestizio</i>	3,2%	4,7%	<0.0001
<i>Vasculopatie periferiche</i>	2,9%	3,9%	0.0007
<i>Demenza</i>	1,8%	1,0%	<0.0001

<i>Cancro della prostata</i>	1,6%	3,1%	<0.0001
<i>Adenomi prostatici (IPB)</i>	1,0%	9,0%	<0.0001
<i>Cancro polmonare</i>	0,3%	0,9%	<0.0001
<i>Totale CMG</i>	82,2%	71,8%	0.0001

APPENDICI

GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING (GAF)

Cognome e Nome..... Data di nascita.....

Codice Paziente..... Valutatore..... Data valutazione.....

Funzionamento superiore alla norma in un ampio spettro di attività, i problemi della vita non

sembrano mai sfuggire di mano, è ricercato dagli altri per le sue numerose qualità positive. Nessun sintomo: 100-91

Sintomi assenti o minimi (es.: ansia lieve prima di un esame), **buon funzionamento in tutte le aree,**

interessato e coinvolto in un ampio spettro di attività, socialmente efficiente, in genere soddisfatto

della vita, nessun problema o preoccupazione oltre a quelli della vita quotidiana (es.: discussioni

con i membri della famiglia): **90-81**

Se sono presenti sintomi, essi rappresentano reazioni transitorie e attendibili a stimoli psicosociali

stressanti (es.: difficoltà a concentrarsi dopo una discussione familiare); **lievissima alterazione del**

funzionamento sociale, occupazionale o scolastico (es.: rimane temporaneamente indietro nello studio): **80-71**

Alcuni sintomi lievi (es.: umore depresso o insonnia lieve); **oppure alcune difficoltà nel funzionamento**

sociale, lavorativo o scolastico (es.: alcune assenze ingiustificate da scuola, o furti in casa), **ma in genere**

funziona abbastanza bene, ed ha alcune relazioni interpersonali significative: 70-61

Sintomi moderati (es.: affettività appiattita e linguaggio circostanziato, occasionali attacchi di panico);

oppure moderate difficoltà nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico (es.: pochi amici, conflitti

con i compagni di lavoro): **60-51**

Sintomi gravi (es.: idee di suicidio, rituali ossessivi gravi, frequenti furti nei negozi); **oppure qualsiasi**

grave alterazione nel funzionamento sociale, lavorativo o scolastico (es.: nessun amico, incapace di

conservare un lavoro): **50-41**

Alterazioni nel test di realtà o nella comunicazione (es.: il linguaggio è talvolta illogico, oscuro o non

pertinente); **oppure menomazione grave in alcune aree, quali il lavoro o la scuola, le relazioni familiari,**

la capacità di giudizio, il pensiero o l'umore (es.: il depresso evita gli amici, trascura la famiglia ed è incapace di lavorare; il bambino picchia frequentemente i bambini più piccoli, è provocatorio in casa e non rende a scuola): **40-31**

Il comportamento è considerevolmente influenzato da deliri o allucinazioni; oppure grave alterazione della comunicazione o della capacità di giudizio (es.: talvolta incoerente, agisce in modo grossolanamente inappropriato; idee di suicidio); **oppure incapacità di funzionare in quasi tutte le aree** (es.: sta a letto tutto il giorno; non ha lavoro, casa o amici): **30-21**

Qualche pericolo di fare del male a se stesso o agli altri (es.: tentativi di suicidio senza una chiara aspettativa di morire, frequentemente violento, eccitamento maniacale); **oppure occasionalmente non riesce a mantenere l'igiene personale minima** (es.: si sporca con le feci); **oppure grossolana alterazione della comunicazione** (es.: decisamente incoerente o mutacico): **20-11**

Persistente pericolo di far del male in modo grave a se stesso o agli altri (es.: violenza ricorrente); **oppure persistente incapacità di mantenere l'igiene personale minima; oppure grave gesto suicida con chiara aspettativa di morire: 10-1**

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

Cognome e Nome..... Data di nascita.....
Codice Paziente..... Valutatore..... Data valutazione.....

ISTRUZIONI GENERALI - Riportare nell'apposita casella il punteggio attribuito a ciascun item:

Non valutato Assente Molto lieve Lieve Moderato Media gravità Grave Molto grave

PUNTEGGIO: **0 1 2 3 4 5 6 7**

1 - IMPLICAZIONE SOMATICA

Grado di interesse presentato per la propria salute fisica attuale. *Valutare in quale misura la salute fisica è percepita come problema dal paziente, sia che le lamentele abbiano o meno una base reale.*

2 - ANSIA

Timore, paura o eccessiva preoccupazione per il presente o il futuro. *Valutare solo sulla base di quanto il paziente riferisce verbalmente circa le sue esperienze soggettive. Non arguire l'esistenza di ansia dai sintomi fisici o dai meccanismi di difesa neurotica.*

3 - INIBIZIONE EMOTIVA

Difficoltà di contatto con l'esaminatore e di adattamento alla situazione dell'intervista. *Valutare soltanto in che misura il paziente dà l'impressione di non essere capace a stabilire un contatto emotivo con gli altri nella situazione dell'intervista.*

4 - DISORGANIZZAZIONE CONCETTUALE

Grado in cui il processo ideativo è confuso, sconnesso o disorganizzato. *Valutare sulla base dell'integrazione della produzione verbale del paziente. Non valutare sulla base dell'impressione soggettiva del paziente circa il proprio livello di attività ideativa.*

5 - SENTIMENTI DI COLPA

Sopravalutazione o rimorso per il comportamento passato. *Valutare sulla base dell'esperienza soggettiva di colpa, dimostrata nel colloquio con adeguata partecipazione affettiva. Non arguire l'esistenza di sentimenti di colpa dalla depressione, dall'ansia o dalle difese neurotiche.*

6 - TENSIONE

Manifestazioni fisiche e motorie di tensione, nervosismo ed aumentato livello di attività motoria. *La tensione deve essere valutata solo sulla base dei sintomi somatici e del comportamento motorio e non sulla base di esperienze soggettive di tensione riferite dal paziente.*

7 - ATTEGGIAMENTO MANIERATO

Comportamenti motori insoliti ed innaturali, ovvero quel tipo di comportamento motorio che distingue certi ammalati mentali in mezzo alla gente normale. *Valutare soltanto l'anormalità dei movimenti; non valutare sotto questa voce il semplice aumento dell'attività motoria.*

8 - GRANDIOSITÀ

Esagerata opinione di se stesso, convinzione di possedere capacità o poteri singolari. *Valutare soltanto le dichiarazioni del paziente relative a se stesso ed al rapporto se stesso-altri, non sulla base del suo atteggiamento nella situazione dell'intervista.*

252

9 - UMORE DEPRESSO

Abbattimento dell'umore, tristezza. *Valutare solamente il grado della depressione; non arguire l'esistenza di depressione sulla base del rallentamento globale e di lamentele somatiche.*

10 - OSTILITÀ

Animosità, disprezzo, bellicosità, sdegno verso gli altri al di fuori della situazione dell'intervista. *Valutare solo in base a quanto il paziente riferisce riguardo ai propri sentimenti (propositi) ed azioni verso gli altri; non presumere l'esistenza di ostilità da difese neurotiche, ansia o lamentele somatiche (Valutare l'atteggiamento verso l'esaminatore alla voce "Mancanza di cooperazione").*

11 - SOSPETTOSITÀ

Convincimento (delirante o meno) che gli altri abbiano, o abbiano avuto, propositi cattivi (malevoli) o discriminatori nei confronti del paziente. *Sulla base di quanto riferito verbalmente, valutare soltanto quei sospetti che sono palesati attualmente dal paziente e che si riferiscono ad avvenimenti sia passati che presenti.*

12 - ALLUCINAZIONI

Percezioni in assenza del normale stimolo esterno corrispondente. *Valutare solo quelle esperienze che vengono riferite come vissute nell'ultima settimana e che sono descritte come chiaramente differenti dai processi ideoperceptivi delle persone normali.*

13 - RALLENTAMENTO MOTORIO

Riduzione del livello di energia dimostrato dalla lentezza dei movimenti e del linguaggio, dalla riduzione dell'efficienza generale e dalla diminuzione quantitativa dei movimenti. *Valutare solo sulla base dell'osservazione del comportamento del paziente; non valutare sulla base dell'impressione soggettiva del paziente del proprio livello di energia.*

14 - MANCANZA DI COOPERAZIONE

Dimostrazioni di rifiuto, di inimicizia, di risentimento e di mancanza di disponibilità a cooperare con l'intervistatore. *Valutare soltanto sulla base dell'atteggiamento del paziente e delle reazioni verso l'intervistatore e la situazione dell'intervista; non valutare in base ad un risentimento riferito o alla mancanza di cooperazione al di fuori dell'intervista.*

15 - INSOLITO CONTENUTO DEL PENSIERO

Contenuto del pensiero insolito, singolare, strano o bizzarro. *Valutare soltanto il grado di stranezza e non di disorganizzazione del processo ideativo.*

16 - INSENSIBILITÀ AFFETTIVA

Riduzione del tono emotivo; apparente mancanza del normale tono dei sentimenti o di partecipazione.

17 - ECCITAMENTO

Elevazione del tono affettivo, agitazione, iperattività.

18 - DISORIENTAMENTO

Confusione od incapacità ad orientarsi nel tempo e nello spazio ed a riconoscere le persone.

CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS (CGI)

Cognome e Nome.....
 Data di nascita.....
 Codice Paziente..... Valutatore.....
 Data valutazione.....

1 - GRAVITÀ DELLA MALATTIA:

IN BASE ALLA VOSTRA ESPERIENZA CON QUESTO TIPO DI PAZIENTI, QUANTO È AMMALATO, DAL PUNTO DI VISTA PSICHICO, IL PAZIENTE IN QUESTO MOMENTO?

- 0 = Non è stato valutato
- 1 = Normale (assenza di malattia psichica)
- 2 = Solo marginalmente ammalato
- 3 = Lievemente ammalato
- 4 = Moderatamente ammalato
- 5 = Notevolmente ammalato
- 6 = Gravemente ammalato
- 7 = È tra i pazienti più gravi

Alla valutazione iniziale i due item che seguono non devono essere valutati e verrà segnato per entrambi «Non valutato»

2 - MIGLIORAMENTO GLOBALE:

IN CHE MISURA SONO CAMBIATE LE CONDIZIONI DEL PAZIENTE RISPETTO ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO?

- 0 = Non è stato valutato
- 1 = Molto migliorate
- 2 = Moderatamente migliorate
- 3 = Lievemente migliorate
- 4 = Nessun cambiamento
- 5 = Lievemente peggiorate
- 6 = Moderatamente peggiorate
- 7 = Molto peggiorate

3 - INDICE DI EFFICACIA

VALUTARE QUESTO ITEM SOLO IN BASE ALL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO. SCEGLIERE LE VOCI CHE MEGLIO DESCRIVONO L'EFFETTO TERAPEUTICO E GLI EFFETTI COLLATERALI:

SEGNARE LA CASELLA CHE SI TROVA NEL PUNTO DI INTERSEZIONE DELLE DUE VOCI.

ESEMPIO: Se l'effetto terapeutico è valutato come «moderato» e gli effetti collaterali sono giudicati come «non interferiscono in maniera significativa con le prestazioni del paziente», segnare la casella '06'.

Non valutato=00		EFFETTI COLLATERALI		
EFFETTO TERAPEUTIC	NESSUN O	NON INTERFERISCO	INTERFERISCO NO	PREVALGON O

O		NO in misura significativa con le prestazioni del paziente	in misura significativa con le prestazioni del paziente	sull'effetto terapeutico
NOTEVOLE				
Netto miglioramento. Remissione completa (o quasi) di tutti i sintomi	01	02	03	04
MODERATO				
Sensibile miglioramento. Remissione parziale dei sintomi	05	06	07	08
LIEVE				
Scarso miglioramento, che non implica modificazioni delle modalità di assistenza	09	10	11	12
IMMODIFICAT O O PEGGIORATO	13	14	15	16

briefTEMPS-M

Questionario di autovalutazione del temperamento affettivo ed ansioso

Andreas Erfurth, Alexander L. Gerlach, Inga Hellweg, Ines Boenigk, Nikolaus Michael,

Hagop S. Akiskal

Journal of Affective Disorders 2005

La invitiamo cortesemente a leggere ciascuna affermazione ed indicare il grado che meglio si presta a descrivere il suo modo di sentirsi durante la maggior parte della sua vita

1: assente 2: lieve 3: moderato 4: molto 5: moltissimo

1. La gente mi dice che non sono capace di vedere il lato buono delle cose
2. Penso che spesso le cose vadano male
3. Mi sono sempre sentito in colpa, anche per cose che gli altri consideravano di scarsa importanza
4. Sono un tipo che ha sempre dubbi
5. Mi dicono che spesso divento pessimista e dimentico i momenti felici passati
6. Da che mi ricordo sono sempre stato un tipo che si preoccupa per ogni cosa
7. Molte persone mi hanno detto di non preoccuparmi molto
8. Ho degli improvvisi cambiamenti di umore e di energia
9. Spesso inizio le cose e poi perdo l'interesse prima di portarle a termine
10. Il mio umore cambia spesso senza motivo
11. Oscillo costantemente tra il sentirmi pieno di vitalità ed addormentato
12. Oscillo continuamente tra il sentirmi troppo sicuro ed insicuro di me stesso
13. Il mio modo di vedere le cose è a volte assai vivace ma in altre occasioni molto spento
14. Sono il tipo di persona che può essere triste e allegra allo stesso tempo
15. Ho grande fiducia in me stesso
16. Spesso mi vengono molte buone idee
17. Posso fare molte cose senza mai sentirmi stanco
18. Sono un buon parlatore, convinco e trascino gli altri
19. Amo intraprendere nuovi progetti anche se rischiosi

20. Quando ho deciso di fare qualcosa, niente mi può fermare
21. Sono capace ed esperto in molti settori
22. Quando sono in disaccordo con qualcuno, posso finire a discutere molto animatamente
23. Sono una persona irritabile
24. Quando mi contraddicono posso arrivare a litigare
25. Quando sono arrabbiato, divento aggressivo con le persone
26. Il mio umore litigioso mi ha portato spesso dei guai
27. Posso diventare così furioso da fare del male a qualcuno
28. Mi conoscono come uno che impreca molto
29. Spesso mi sento lo stomaco sottosopra
30. Quando sono nervoso può venirmi la diarrea
31. Quando sono nervoso mi viene spesso la nausea
32. Quando sono nervoso devo andare in bagno più spesso
33. Quando qualcuno ritarda a tornare a casa, ho paura che possa essere successo un incidente
34. Spesso mi viene mal di testa quando sono stressato
35. Il rumore improvviso mi spaventa

CIRS (Cumulative Illness rating scale) (Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc 1995;43:130-137*)

- 1) Patologie cardiache (solo cuore) 0 1 2 3 4
- 2) Ipertensione 0 1 2 3 4
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente
- 3) Patologie vascolari 0 1 2 3 4
sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico
- 4) Patologie respiratorie 0 1 2 3 4
polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe
- 5) O.O.N.G.L. 0 1 2 3 4
occhio, orecchio, naso, gola, laringe
- 6) Apparato GI superiore 0 1 2 3 4
esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas
- 7) Apparato GI inferiore 0 1 2 3 4
intestino, ernie
- 8) Patologie epatiche 0 1 2 3 4
solo fegato
- 9) Patologie renali 0 1 2 3 4
solo rene

- 10) Altre patologie genito-urinarie 0 1 2 3 4
ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali
- 11) Sistema muscolo-scheletro-cutaneo 0 1 2 3 4
muscoli, scheletro, tegumenti
- 12) Patologie sistema nervoso 0 1 2 3 4
sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza
- 13) Patologie endocrine-metaboliche 0 1 2 3 4
include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici
- 14) Patologie psichiatriche-comportamentali 0 1 2 3 4
include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi
- 0: assente; 1: lieve; 2: moderato; 3: grave; 4: molto grave
- Indice di Severità:** _____
- Indice di Comorbidità:** _____

Tabella 1

Prevalenza di malattie fisiche e familiarità per tali malattie in pazienti con Disturbo Bipolare (N=300)

Malattie fisiche	N pazienti	% pazienti	N pazienti con familiarità	%pazienti con familiarità
Lupus eritematoso sistemico	0	0	3	1.0
Artrite reumatoide	1	0.3	14	4.7
Sindrome di Sjogren	1	0.3	0	0
Vasculiti	4	1.3	2	0.7
Fibromialgia	15	5.0	1	0.3
Psoriasi	23	7.7	25	8.3
Vitiligine	2	0.7	6	2
Alopecia areata	9	3.0	8	2.7
Dermatite seborroica	24	8.0	11	3.7
Ipertiroidismo	3	1.0	12	4
Ipotiroidismo	61	20.3	36	12
Tiroidite di Hashimoto	12	4.0	10	3.3
Tiroidite subacuta	3	1.0	1	0.3
Malattia di Graves-Basedow	4	1.3	1	0.3
Diabete	27	9.0	76	25.3
Obesità	76	25.3	38	12.7
Ipertensione arteriosa (P.A.sist > 140 / P.A diast > 90)	58	19.3	133	44.3
Ipercolesterolemia (col. tot. > 200 mg/dl)	83	27.7	73	24.3

Ipertrigliceridemia (triglic. > 150 mg/dl)	43	14.3	41	13.7
Sindrome Metabolica	45	15.0	8	2.7
Ictus	6	2.0	54	18
Sclerosi Multipla	2	0.7	0	0
Malattia di Alzheimer	0	0	19	6.3
Malattia di Parkinson	1	0.3	8	2.7
Sclerosi laterale amiotrofica	0	0	1	0.3
Cefalea	99	33.0	77	25.7
Infarto del miocardio	6	2	59	19.7
Cardiopatia ischemica cronica	7	2.3	29	9.7
Disturbi del ritmo cardiaco	20	6.7	24	8.0
Prolasso della valvola mitrale	9	3.0	5	1.7
Scompenso cardiaco	2	0.7	7	2.3
BPCO	17	5.7	29	9.7
Fibrosi polmonare	1	0.3	3	1.0
Embolia polmonare	1	0.3	2	0.7
Asma	21	7.0	37	12.3
Orticaria	28	9.3	16	5.3
Rinocongiuntivite allergica	55	18.3	54	18.0
Dermatite atopica	28	9.3	13	4.3
Sindrome del colon irritabile	50	16.7	20	6.7
Stipsi cronica	79	26.3	19	6.3
Ernia jatale	37	12.3	30	10

M: Infiammatorie Croniche Intestinali	3	1.0	9	3.0
Dismenorrea	33	11.0	4	1.3
Sindrome dell'Ovaio Policistico	9	3.0	5	1.7

Tabella 2

Confronto tra pazienti bipolari con (Metab) e senza (No-metab) malattie metaboliche

	Metab N=134	No-Metab N=166		
	N (%)	N (%)	chi (df)	p
Sesso				
Femmine	84 (62.7)	104 (62.7)	.00	1.00
Maschi	50 (37.3)	62 (37.3)		
Diagnosi				
Dist. Bip I	82 (61.2)	102 (61.4)	.00	.96
Dist. Bip II / Dist. Ciclotimico	52 (38.8)	64 (38.6)		
Alcolismo	14 (10.4)	20 (12.0)	.19	.66
Oppiacei	2 (1.5)	5 (3.0)	.75	.39
Cocaina	1 (0.7)	14(8.4)	9.23	.00
Altre sostanze	7 (5.2)	16 (9.6)	2.04	.15
Fobia Sociale	19 (14.2)	13 (7.8)	3.14	.08
Fobia Semplice	18 (13.4)	19 (11.4)	.27	.60
Dist. Panico-Agorafobia	81 (60.4)	85 (51.2)	2.56	.11
Disturbo Ossessivo Compulsivo	31 (23.1)	42 (25.3)	.19	.66
Disturbo da Ansia Generalizzata	48 (35.8)	38 (22.9)	6.06	.01
Anoressia Restricta	1 (0.7)	10 (6.0)	5.85	.02
Anoressia Binge Purging	0 (0)	2 (1.2)	1.63	.20
Bulimia	3 (2.2)	6 (3.6)	.48	.49
Disturbi del Controllo degli Impulsi	7 (5.2)	11 (6.6)	.26	.61
Disturbo di pers. Borderline	21 (15.7)	34 (20.7)	1.26	.26
Trattamenti				
Neurolettici tipici	68 (52.7)	86 (53.8)	.03	.86
Neurolettici atipici	72 (56.7)	96 (60.0)	.32	.57
Litio	78 (58.2)	81 (48.8)	2.64	.10

Valproato	98 (73.1)	115(69.3)	.54	.46
Antidepressivi	117 (87.3)	140(84.8)	.37	.54

Tabella 3

T-test: confronto tra pazienti bipolari con (Metab) e senza (No-metab) malattie metaboliche

	Metab N=134	No-Metab N=166	t	p
	media (sd)	media (sd)		
Età	53.56(12.82)	43.02(14.11)	6.70	.00
CGI gravità	3.73(1.23)	3.57(1.30)	1.08	.28
GAF	57.54(12.58)	58.73(13.27)	-.79	.43
Età esordio episodio maggiore	32.24(13.53)	28.84(12.38)	2.25	.03
Età primo trattamento	32.69(13.00)	30.42(11.91)	1.55	.13
Durata dei Trattamenti (anni)	20.42(12.37)	12.99(11.27)	5.33	.00
BPRS				
1 Implic. somatica	3.26(1.80)	2.88(1.81)	1.82	.07
4 Disorg. cognitiva	1.49(1.12)	1.28(0.82)	1.87	.07
8 Grandiosità	1.13(0.51)	1.33(0.97)	-2.13	.02
9 Umore depresso	2.89(1.80)	2.52(1.68)	1.81	.07
18 Disorientamento	1.07(0.38)	1.01(0.11)	2.02	.07
TEMPS				
Depressivo	18.04(6.68)	17.94(6.54)	.14	.89
Ciclotimico	17.88(7.67)	18.59(7.90)	-.78	.43
Ipertimico	17.32(6.57)	18.08(6.85)	-.96	.33
Irritabile	12.60(5.57)	12.93(5.93)	-.49	.62
Ansioso	17.16(6.97)	16.56(6.21)	.78	.44
CIRS				
Indice Severità	1.53(0.29)	1.24(0.22)	9.94	.00
Indice Comorbidità	2.27(1.46)	0.90(1.30)	8.52	.00

Tabella 4:
Confronto tra pazienti bipolari con (Autoim-allerg) e senza (No-autoim-allerg) malattie autoimmuni-allergiche

	Autoim- allerg N=131	No-Autoim- allerg N=169		
	N(%)	N(%)	chi (df)	p
Sesso				
Femmine	88 (67.2)	100 (59.2)	2.02	.16
Maschi	43 (32.8)	69 (40.8)		
Diagnosi				
Dist. Bip I	76 (58.0)	108 (63.9)	1.08	.30
Dist. Bip II / Dist. Ciclotimico	55 (42.0)	61 (36.1)		
Alcolismo	11 (8.4)	23 (13.6)	2.00	.16
Oppiacei	4 (3.1)	3 (1.8)	.53	.47
Cocaina	4 (3.1)	11(6.5)	1.86	.17
Altre sostanze	8 (6.1)	15 (8.9)	.80	.37
Fobia sociale	20 (15.3)	12 (7.1)	5.17	.02
Fobia semplice	21 (16.0)	16 (9.5)	2.94	.09
Dist. Panico-Agorafobia	78 (59.5)	88 (52.1)	1.67	.20
Disturbo Ossessivo Compulsivo	37 (28.2)	36 (21.3)	1.93	.17
Disturbo da Ansia Generalizzata	46(35.1)	40 (23.7)	4.73	.03
Anoressia Restricta	6 (4.6)	5 (3.0)	.55	.46
Anoressia Binge Purging	1 (0.8)	1 (0.6)	.03	.86
Bulimia	5 (3.8)	4 (2.4)	.53	.47
Disturbi del Controllo degli Impulsi	11 (8.4)	7 (4.1)	2.37	.12
Dist. Pers. Borderline	30 (22.9)	25 (15.0)	3.07	.08
Trattamenti				
Neurolettici tipici	62 (49.2)	92 (56.4)	1.50	.22
Neurolettici atipici	70 (56.0)	98 (60.5)	.59	.44
Litio	61 (46.6)	98 (58.0)	3.87	.05

Valproato	93 (71.0)	120(71.0)	.00	1.00
Antidepressivi	117(89.3)	140(83.3)	2.18	.14

Tabella 5

T-test: confronto tra pazienti bipolari con (Autoim-allerg) e senza (No-autoim-allerg) malattie autoimmuni-allergiche

	Autoim- allerg N=131	No-Autoim- allerg N=169		
	media(sd)	media(sd)	t	p
Età	46.45(14.22)	48.72(14.69)	-1.35	.18
CGI gravità della malattia	3.55(1.25)	3.72(1.28)	-1.13	.26
GAF	59.41(13.34)	57.27(12.62)	1.43	.16
Età esordio episodio maggiore	29.25(11.94)	31.25(13.73)	-1.30	.19
Età primo trattamento	30.71(11.30)	32.01(13.26)	-.88	.37
Durata dei Trattamenti (anni)	15.75(11.96)	16.77(12.62)	-.70	.48
BPRS				
2 Ansia	4.06(1.53)	3.67(1.60)	2.15	.03
14 Ass cooperazione	1.10 (0.45)	1.24(0.81)	-1.83	.05
TEMPS				
Depressivo	18.37(6.95)	17.69(6.30)	.88	.39
Ciclotimico	19.29(7.88)	17.49(7.65)	2.00	.05
Ipertimico	18.03(6.78)	17.52(6.70)	.65	.52
Irritabile	13.06(5.99)	12.56(5.60)	.74	.46
Ansioso	18.53(6.78)	15.50(6.08)	4.07	.00
CIRS				
Indice Severità	1.48(0.29)	1.28(0.26)	6.25	.00
Indice Comorbidità	2.07(1.63)	1.09(1.31)	5.74	.00

Bibliografia

1. Krishnan, K.R.R., *Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder*. Psychosomatic Medicine, 2005. **67**: p. 1-8.
2. el-Serag, H.B., et al., *Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection*. Gastroenterology, 2002. **123**(2): p. 476-82.
3. Nemeroff, C.B., *Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(5): p. 532-9.
4. Masand, P.S. and S. Gupta, *Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine*. Ann Clin Psychiatry, 2002. **14**(3): p. 175-82.
5. Bauer, M.S., et al., *Principles of effectiveness trials and their implementation in VA Cooperative Study #430: 'Reducing the efficacy-effectiveness gap in bipolar disorder'*. J Affect Disord, 2001. **67**(1-3): p. 61-78.
6. Kilbourne, A.M., et al., *Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2004. **6**(5): p. 368-73.
7. Unutzer, J., et al., *The use of administrative data to assess quality of care for bipolar disorder in a large staff model HMO*. Gen Hosp Psychiatry, 2000. **22**(1): p. 1-10.
8. Yu, W., et al., *Prevalence and costs of chronic conditions in the VA health care system*. Med Care Res Rev, 2003. **60**(3 Suppl): p. 146S-167S.
9. Soreca, I., Fagiolini A., Ellen F., Houck P.R., Thompson W.K. , Kupfer DJ *Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder*. Journal of Psychiatric Research, 2008. **42**: p. 956-961.
10. Fagiolini, A., et al., *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(1): p. 112-7.
11. Angst, F., et al., *Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years*. J Affect Disord, 2002. **68**(2-3): p. 167-81.
12. Cassidy, F., E. Ahearn, and B.J. Carroll, *Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(9): p. 1417-20.
13. Cole, D.P., et al., *Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(1): p. 116-21.
14. American, P.A., *Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revisin)*. American Journal of Psychiatry, 2002. **159**: p. 150.
15. Fagiolini, A., et al., *Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians*. Bipolar Disord, 2005. **7**(5): p. 424-30.
16. Hajek, T., et al., *Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients*. Bipolar Disord, 2005. **7**(3): p. 286-91.
17. Ruzickova, M., et al., *Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus*. Can J Psychiatry, 2003. **48**(7): p. 458-61.
18. Thompson, W.K., et al., *Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial*. J Clin Psychiatry, 2006. **67**(5): p. 783-8.
19. First, M., Gibbon ML, Spitzer RL, Williams JBW, *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I): User's Guide and Interview Research Version*. New York, NY: Biometrics Research Department, New York Psychiatric Institute, 1995.
20. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, *Cumulative illness rating scale*. J Am Geriatr

- Soc, 1968. **16**(5): p. 622-6.
21. Miller, M.D., et al., *Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale*. Psychiatry Res, 1992. **41**(3): p. 237-48.
22. Conwell, Y., et al., *Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale*. J Am Geriatr Soc, 1993. **41**(1): p. 38-41.
23. Hudon, C., M. Fortin, and A. Vanasse, *Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context*. J Clin Epidemiol, 2005. **58**(6): p. 603-8.
24. Eaton, W.W., Pedersen M.G., Nielsen P.R., Mortensen P.B., *Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis*. Bipolar Disorder, 2010. **Sep**;12(6): p. 638-646.
25. Heinrich, T.W. and G. Grahm, *Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2003. **5**(6): p. 260-266.
26. Tanzi, E., Lugaro E., *Trattato delle malattie mentali*. Società Editrice Libreria, Milano, 1923.
27. Bauer, M.S., P.C. Whybrow, and A. Winokur, *Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism*. Arch Gen Psychiatry, 1990. **47**(5): p. 427-32.
28. Oomen, H.A., A.J. Schipperijn, and H.A. Drexhage, *The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(2): p. 215-23.
29. Cassidy, F., E.P. Ahearn, and B.J. Carroll, *Thyroid function in mixed and pure manic episodes*. Bipolar Disord, 2002. **4**(6): p. 393-7.
30. Berens, S.C., J. Wolff, and D.L. Murphy, *Lithium concentration by the thyroid*. Endocrinology, 1970. **87**(5): p. 1085-7.
31. Betterle, C., *Le malattie autoimmuni*. Ed. Piccin, 2000: p. 218.
32. Crepaldi, G., Baritussio A., *Trattato di medicina interna*. Ed. Piccin, 2002: p. 2847.
33. Harvey, R.A., Champe P.C., *Farmacologia*. Ed. Zanichelli, 1994(6): p. 64-65.
34. Hardman, J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A., *Goodman & Gilman - Le Basi Farmacologiche della Terapia*. Ed. McGraw-Hill, 1997. **9a edizione**(II): p. 208.
35. Surridge, D., *An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis*. Br J Psychiatry, 1969. **115**(524): p. 749-64.
36. Schiffer, R.B., et al., *Multiple sclerosis and affective disorder. Family history, sex, and HLA-DR antigens*. Arch Neurol, 1988. **45**(12): p. 1345-8.
37. Bozikas, V.P., et al., *Familial bipolar disorder and multiple sclerosis: a three-generation HLA family study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(5): p. 835-9.
38. Salmaggi, A., et al., *Affective disorders and multiple sclerosis: a controlled study on 65 Italian patients*. Ital J Neurol Sci, 1998. **19**(3): p. 171-5.
39. Pedersen, C.B., et al., *The Danish Civil Registration System. A cohort of eight million persons*. Dan Med Bull, 2006. **53**(4): p. 441-9.
40. Andersen, T.F., et al., *The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences*. Dan Med Bull, 1999. **46**(3): p. 263-8.
41. Munk-Jorgensen, P., M. Kastrup, and P.B. Mortensen, *The Danish psychiatric register as a tool in epidemiology*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1993. **370**: p. 27-32.
42. World, H.O., *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death (ICD-8)*. 1967.
43. World, H.O., *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision*. 1992.
44. Breslow, N.E. and N.E. Day, *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies*. IARC Sci Publ, 1987(82): p. 1-406.
45. Stowe, J., et al., *Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome*

- with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*, 2009. **169**(3): p. 382-8.
46. Sivadon-Tardy, V., et al., *Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection*. *Clin Infect Dis*, 2009. **48**(1): p. 48-56.
 47. Vucic, S., M.C. Kiernan, and D.R. Cornblath, *Guillain-Barre syndrome: an update*. *J Clin Neurosci*, 2009. **16**(6): p. 733-41.
 48. Yolken, R.H. and E.F. Torrey, *Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence*. *Mol Psychiatry*, 2008. **13**(5): p. 470-9.
 49. Kaslow, R.A., Sullivan-Bolyai J.Z., Hafkin B., et al., *HLA antigens in Guillain-Barre syndrome*. *Neurology*, 1984. **34**: p. 685-688.
 50. Gorodezky, C., Varela B., Castro-Escobar L.E., Chavez-Negrete A., Escobar-Gutierrez L.E., Martinez-Mata J., *HLA-DR antigens in Mexican patients with Guillain-Barre syndrome*. *J Neuroimmunology*, 1983. **4**: p. 1-7.
 51. Winer, J.B., Briggs D., Welsch K., Hughes R.A.C., *HLA antigens in the Guillain-Barre syndrome*. *J Neuroimmunology*, 1988. **18**: p. 13-16.
 52. Hughes, R.A.C., *Guillain-Barre' syndrome*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1990.
 53. Moises, H.W., et al., *An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes*. *Nat Genet*, 1995. **11**(3): p. 321-4.
 54. Lewis, C.M., et al., *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia*. *Am J Hum Genet*, 2003. **73**(1): p. 34-48.
 55. Stefansson, H., Ophoff R. A., Steinberg S., Andreassen O. A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietilainen O. P., Mors O., Mortensen P. B., Sigurdsson E., Gustafsson O., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Borglum A. D., Hartmann A., Fink-Jensen A., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Bottcher Y., Olesen J., Breuer R., Moller H. J., Giegling I., Rasmussen H. B., Timm S., Mattheisen M., Bitter I., Rethelyi J. M., Magnusdottir B. B., Sigmundsson T., Olason P., Masson G., Gulcher J. R., Haraldsson M., Fossdal R., Thorgeirsson T. E., Thorsteinsdottir U., Ruggeri M., Tosato S., Franke B., Strengman E., Kiemeny L. A., Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Sanjuan J., de Frutos R., Bramon E., Vassos E., Fraser G., Ettinger U., Picchioni M., Walker N., Touloupoulou T., Need A. C., Ge D., Yoon J. L., Shianna K. V., Freimer N. B., Cantor R. M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Carracedo A., Arango C., Costas J., Jonsson E. G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nothen M. M., Rietschel M., Matthews P. M., Muglia P., Peltonen L., St Clair D., Goldstein D. B., Stefansson K. and Collier D. A., *Common variants conferring risk of schizophrenia*. *Nature*, 2009. **460**(7256): p. 744-747.
 56. Shi, J., Levinson D. F., Duan J., Sanders A. R., Zheng Y., Pe'er I., Dudbridge F., Holmans P. A., Whittemore A. S., Mowry B. J., Olincy A., Amin F., Cloninger C. R., Silverman J. M., Buccola N. G., Byerley W. F., Black D. W., Crowe R. R., Oksenberg J. R., Mirel D. B., Kendler K. S., Freedman R. and Gejman P. V., *Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia*. *Nature*, 2009. **460**(7256): p. 753-757.
 57. Griesinger, W., *Die Pathologie und therapie der Psychischen Krankheiten*. Stuttgart: Krabbe A, 1861.
 58. Kraepelin E., *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. 1921(Translated by RM Barclay, Edited by GM Robertson. Edinburgh: E & S Livingstone. Reprinted New york: Arno Press, 1976): p. 126-132.
 59. Owen, M.J., Craddock N.,Jablensky A., *The Genetic Deconstruction of Psychosis*. *Schizophrenia Bulletin*, 2007. **33**(4): p. 905-911.
 60. Purcell, S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., Sklar P., *Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder*. *Nature*, 2009. **460**(7256): p. 748-752.

61. Fagiolini, A., et al., *Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2008. **69**(4): p. 678-9.
62. Chengappa, K.N., et al., *Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry*. Bipolar Disord, 2000. **2**(3 Pt 1): p. 191-5.
63. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey*. Psychol Med, 1997. **27**(5): p. 1079-89.
64. Mokdad, A.H., et al., *Actual causes of death in the United States, 2000*. JAMA, 2004. **291**(10): p. 1238-45.
65. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., *Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni*. N Engl J Med, 1986. **314**(10): p. 605-13.
66. Garland, E.J., R.A. Remick, and A.P. Zis, *Weight gain with antidepressants and lithium*. J Clin Psychopharmacol, 1988. **8**(5): p. 323-30.
67. Isojarvi, J.I., et al., *Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy*. Ann Neurol, 1996. **39**(5): p. 579-84.
68. Newcomer, J.W., *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review*. CNS Drugs, 2005. **19**(Suppl. 1): p. 1-93.
69. Bergman, R.N. and M. Ader, *Atypical antipsychotics and glucose homeostasis*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(4): p. 504-14.
70. Lorenz, W., *Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders*. Arch Neurol Psychiatry, 1922. **8**: p. 184-196.
71. Raphael, T., Parsons I, *Blood sugar studies in dementia praecox and manic depressive insanity*. Arch Neurol Psychiatry, 1921. **5**: p. 681-709.
72. Rubin, R.T., *Pharmacoenocrinology of major depression*. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci, 1989. **238**(5-6): p. 259-67.
73. Schmider, J., et al., *Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I*. Biol Psychiatry, 1995. **38**(12): p. 797-802.
74. Yehuda, R., *Stress and glucocorticoid*. Science, 1997. **275**(5306): p. 1662-3.
75. Hayes, P.E., Ettigi P., *Dexamethasone suppression test in diagnosis of depressive illness*. Clin Pharm, 1983. **2**(6): p. 538-545.
76. Cervantes, P., et al., *Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder*. J Psychiatry Neurosci, 2001. **26**(5): p. 411-6.
77. Rybakowski, J.K. and K. Twardowska, *The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness*. J Psychiatr Res, 1999. **33**(5): p. 363-70.
78. Watson, S., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 496-502.
79. Holsboer, F., et al., *Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders*. Neuroendocrinology, 1995. **62**(4): p. 340-7.
80. Kunzel, H.E., et al., *Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test*. Neuropsychopharmacology, 2003. **28**(12): p. 2169-78.
81. Bschor, T., et al., *Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression*. Neuropsychopharmacology, 2002. **27**(3): p. 470-8.
82. Kraus, R.P., P. Grof, and G.M. Brown, *Drugs and the DST: need for a reappraisal*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(6): p. 666-74.
83. Hardman, J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A., *Le Basi Farmacologiche della Terapia*. Ed. McGraw-Hill, 1997. **Nona edizione**(10): p. 205.

84. Zakrzewska, K.E., et al., *Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance*. Diabetes, 1997. **46**(4): p. 717-9.
85. Hardman, J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A., *le basi farmacologiche della terapia*. 1997: p. 1419.
86. Mondelli, V., Pariante C.M., *Disturbi psichiatrici dei pazienti con malattie endocrine (Psychiatric disorders in patients with endocrine diseases)*. Rivista di psichiatria, 2006. **41**(1): p. 10-15.
87. Tafet, G.E., Idoyaga-Vargas V.P., Abulafia D.P., Calandria J.M., Roffman S.S., Chiovetta A., Shinitzky M., *Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2001. **1**(4): p. 388-393.
88. Kretschmer E., *Körperbau und Charakter*. 1931(Berliner: Springer Verlag, ma anche: "Physique and Character", 2nd ed. London, Routledge, opp. New York: Macmillan, 1936).
89. Tafet, G.E., Toister-Achituv M., Shinitzky M., *Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2001. **1**(1): p. 96-104.
90. Guidotti, G.G., *Il trasporto degli aminoacidi attraverso le membrane cellulari. Regolazione insulinica*. Acta Diabetologica, 1971. **8**(1): p. 1201-1207.
91. Hardman, J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*. p. 249.
92. Kandel, E.R., Schwartz J.H., Jessel .T.M., *Principi di Neuroscienze*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1994. **II edizione**(parte III): p. 226.
93. Prange, A.J.J., Wilson I.C., Lynn C.W., Alltop L.B., Stikeleather R.A., *L-tryptophan in mania. Contribution to a permissive hypothesis of affective disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1974. **30**(1): p. 56-62.
94. Medeiros, M.A., Costa-e-Sousa R.H., Olivares E.L., Côrtes W.S., Reis L.C., *A reassessment of the role of serotonergic system in the control of feeding behavior*. An Acad Bras Cienc, 2005. **77**(1): p. 103-111.
95. Valzelli, L., Bernasconi S., Garattini S., *p-Chlorophenylalanine-induced muricidal aggression in male and female laboratory rats*. Neuropsychobiology, 1981. **7**(6): p. 315-320.
96. Ho, M.L., Hsu H.K., Young F.J., Hsu C., Peng M.T., *Improvement of sexual behavior in aged rats by p-chlorophenylalanine and methysergide*. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi, 1992. **8**(7): p. 342-348.
97. Dalló, J., *Effect of two brain serotonin depletors on the sexual behavior of male rats*. Pol J Pharmacol Pharm, 1977. **29**(3): p. 247-251.
98. Sicuteri, F., Del Bene, E., *The influence of tryptophan and parachlorophenylalanine on the sexual activity in man*. Acta Vitaminol Enzymol, 1975. **29**(1-6): p. 100-102.
99. Sicuteri, F., Del Bene E., Fonda C., *Sex, migraine and serotonin interrelationships*. Monogr Neural Sci, 1976. **3**: p. 94-101.
100. Sicuteri, F., Del Bene E., Fonda C., *Aphrodisiac action of MAO inhibitors and of parachlorophenylalanine (PCPA) in sexual asthenias*. Boll Soc Ital Biol Sper, 1975. **Sept 15; 51**(17): p. 1031-1036.
101. Appels, A., et al., *Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease*. Psychosom Med, 2000. **62**(5): p. 601-5.
102. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
103. Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P.V.S., Amminger, P., McGorry, P., Malhi, G.S., , *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*.

- Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2011. **35**(804-817).
104. Dantzer, R., *Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?* Brain Behav Immun, 2001. **15**(1): p. 7-24.
 105. Maier, S.F. and L.R. Watkins, *Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition.* Psychol Rev, 1998. **105**(1): p. 83-107.
 106. Wadee, A.A., Kuschke, R.H., Wood, L.A., Berk, M., Ichim, L., Maes, M., *Serological observations in patients suffering from acute manic episodes.* Hum Psychopharmacol, 2002. **17**(4): p. 175-179.
 107. Goldstein, B.I., et al., *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature.* J Clin Psychiatry, 2009. **70**(8): p. 1078-90.
 108. Bower, J.E., et al., *Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors.* Psychosom Med, 2002. **64**(4): p. 604-11.
 109. Musselman, D.L., et al., *Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa.* N Engl J Med, 2001. **344**(13): p. 961-6.
 110. Dowlati, Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L., *A meta-analysis of cytokines in major depression.* Biol Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-457.
 111. Taylor, V., MacQueen G., *Association Between Bipolar Disorder and Metabolic Syndrome: A Review.* Journal of Clinical Psychiatry, 2006. **67**(7): p. 1034-1041.
 112. Gordon, S. and F.O. Martinez, *Alternative activation of macrophages: mechanism and functions.* Immunity, 2010. **32**(5): p. 593-604.
 113. Ortiz-Dominguez, A., et al., *Immune variations in bipolar disorder: phasic differences.* Bipolar Disord, 2007. **9**(6): p. 596-602.
 114. Drexhage, R.C., et al., *The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder.* Expert Rev Neurother, 2010. **10**(1): p. 59-76.
 115. Rao, J.S., et al., *Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients.* Mol Psychiatry, 2010. **15**(4): p. 384-92.
 116. Kim, Y.K., et al., *Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder.* J Affect Disord, 2007. **104**(1-3): p. 91-5.
 117. Lanquillon, S., et al., *Cytokine production and treatment response in major depressive disorder.* Neuropsychopharmacology, 2000. **22**(4): p. 370-9.
 118. Maes, M., *A review on the acute phase response in major depression.* Rev Neurosci, 1993. **4**(4): p. 407-16.
 119. Maes, M., et al., *Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs.* Psychiatry Res, 1997. **66**(1): p. 1-11.
 120. Dickerson, F., et al., *Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007. **31**(4): p. 952-5.
 121. Connor, T.J. and B.E. Leonard, *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders.* Life Sci, 1998. **62**(7): p. 583-606.
 122. Bendinelli, M., Chezzi, C., Fumarola, D., Pitzurra, M., *Microbiologia Medica.* Monduzzi Editore, 1992(Cap.7): p. 157.
 123. Moroni, M., Esposito, R., De Lalla, F., *Manuale di Malattie Infettive - IV edizione.* Masson, 1998(2): p. 41.
 124. Beers, M.H., Berkow, M.D., Bogin, R.M., Fletcher, A.J., Bondy, P.K., Dilts, P., Drossman, D.A., Faling, L.J., Frenkel, E.P., Gabbard, G.O., Hoeckelman, R.A., Mandell, G.L., Plum, F., Rossi, G.V., Tanser, P.H., *The Merck Manual - Seventeenth Edition.* Medicom Italia, 1999(146): p. 1080-1081.
 125. Dianzani, M.U., *Istituzioni di Patologia Generale - II edizione.* Utet - Uses, 1990(9):

- p. 312.
126. Loffreda, S., et al., *Leptin regulates proinflammatory immune responses*. FASEB J, 1998. **12**(1): p. 57-65.
 127. Santos-Alvarez, J., R. Goberna, and V. Sanchez-Margalet, *Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes*. Cell Immunol, 1999. **194**(1): p. 6-11.
 128. Solin, M.S., et al., *Relationship of serum leptin to total and truncal body fat*. Clin Sci (Lond), 1997. **93**(6): p. 581-4.
 129. Pasco, J.A., et al., *Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study*. J Affect Disord, 2008. **107**(1-3): p. 221-5.
 130. Fernandez-Riejos, P., et al., *Role of leptin in the activation of immune cells*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 568343.
 131. Dentino, A.N., et al., *Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community*. J Am Geriatr Soc, 1999. **47**(1): p. 6-11.
 132. Miller, A.H., *Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression*. Psychiatr Clin North Am, 1998. **21**(2): p. 443-63.
 133. Cotran, R., Kumar, V., Robbins, S.L., Schoen, F.J., *Le Basi Patologiche delle Malattie*. Piccin, 1997. **I**(3): p. 82-83.
 134. Pellegrini, P., *Semeiotica Reumatologica*. Piccin, 1998. **2**(71): p. 4236.
 135. Gulletta, E., *Citochine: ruolo in alcuni meccanismi fisiopatologici ed implicazioni nella medicina di laboratorio*. Piccin, 2003: p. 46.
 136. Fryer A.D., J.D.B., *Effect of inflammatory cells mediators on M2 muscarinic receptors in the lungs*. Life Sci, 1993. **52**: p. 529-536.
 137. Haddad, E.B., Roussel J., Lindsay M.A., Barnes P.J., *Sinergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta in inducing transcriptional down-regulation of muscarinic M2 receptor gene expression. Involvement of protein kinase A and ceramide pathways*. J Biol Chem, 1996. **271**: p. 32586-32592.
 138. Dean B., T.N., Scarr E., Gibbons A.S., *Regionally-specific changes in levels of tumor necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained from subjects with major depressive disorder*. J Aff Dis, 2009. **120**(245-248).
 139. Gibbons, A.S., Scarr E., McLean C., Sundram S., Dean B., *Decreased muscarinic receptors binding in the frontalm cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects*. J Aff Dis, 2009. **116**: p. 184-191.
 140. Jones, K.A., Porjesz B., Almasy L., Bierut L., Goate A., Wang J.C., Dick D.M., Hinrichs A., Kwon J., Rice J.P. Rohrbach J., Stock H., Wu W., Bauer L.O., Chorlian D.B., Crowe R.R., Edenberg H.J., Foroud T., Hesselbrock V., Kuperman S., Nurnberger Jr J., O'Connor, S.J., Schuckit M.A., Stimus A.T., Tischfield J.A., Reich T., Begleiter H., *Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillation with CHRM2 receptor gene polymorphisms: implications for human brain dynamics and cognition* Int Clin Psychophysiol, 2004. **53**: p. 75-90.
 141. Tying, S., et al., *Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial*. Lancet, 2006. **367**(9504): p. 29-35.
 142. Schroder, K., Hertzog PJ., Ravasi T., Hume D.A., *Interferon-γ: an overview of signals, mechanisms and functions*. Journal of Leukocyte Biology, 2004. **75**: p. 163-189.
 143. TrabANELLI, S., *L'espressione dell'enzima indoleamina-2,3-diossigenasi come meccanismo immunoregolatorio in cellule dendritiche normali e leucemiche*. 2010. **Dottorato di ricerca in ematologia clinica e sperimentale ed emolinfopatologia**, (Università degli Studi di Bologna).
 144. Muller, N., Schwarz M.J., *The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: toward an integrated view of depression*. Mol Psychiatry, 2007. **12**: p.

- 988-1000.
145. Maes, M., Lin, A.H., Verkerk R., Delmeire L, Van Gastel A., Van Der Planken M., Scharpe S., *Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression*. Neuropsychopharmacology, 1999. **20**: p. 188-197.
 146. Myint, A.M., Kim Y.K., Verkerk R., Park S.H., Scharpe S, Steinbusch H.W., Leonard B.E., *Tryptophan breakdown pathway in bipolar mania*. J Aff Dis, 2007. **102**: p. 65-72.
 147. Smith, A.J., T.W. Stone, and R.A. Smith, *Neurotoxicity of tryptophan metabolites*. Biochem Soc Trans, 2007. **35**(Pt 5): p. 1287-9.
 148. Oxenkrug, G.F., *Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging*. Ann N Y Acad Sci. . 2007. **Dec**(1122): p. 35-49.
 149. Maes, M., Leonard B.E., Myint A.M., Kubera M., Verkerk R., *The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry., 2010. **Dec 22**.
 150. Maes, M., Mihaylova I., Ruyter M.D., Kubera M., Bosmans E., *The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression - and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation* Neuro Endocrinol Lett, 2007. **Dec;28**(6): p. 826-831.
 151. Miller, C.L., et al., *Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder*. Brain Res, 2006. **1073-1074**: p. 25-37.
 152. Stone, T.W., Perkins M.N., *Quinolinic acid: a potent endogeneous excitant at amino acid receptors in CNS*. Eur J Pharmacol, 1981. **72**: p. 411-412.
 153. Schwarcz, R., Whetsell Jr W.O., Mangano R.M., *Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain*. Science, 1983. **219**: p. 316-318.
 154. Tavares, R.G., Tasca C.I., Santos C.E., Alves L.B., Porciuncula L.O., Emanuelli T., Souza D.O., *Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibit glutamate uptake into astrocytes*. Neurochem. Int, 2002. **40**: p. 621-627.
 155. Choi, D.W., M. Maulucci-Gedde, and A.R. Kriegstein, *Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture*. J Neurosci, 1987. **7**(2): p. 357-68.
 156. Zou, J., et al., *Glutamine synthetase down-regulation reduces astrocyte protection against glutamate excitotoxicity to neurons*. Neurochem Int, 2010. **56**(4): p. 577-84.
 157. Rahman, A., Ting K., Cullen K.M., Braidy N., Brew B.J., Guillemin G.J., *The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons*. PLoS One, 2009. **Jul 22; 4**(7): p. e6344.
 158. Beal, M.F., Ferrante R.J., Swartz K.J., Kowall N.W., *Chronic quinolinic acid lesions in rats closely resemble Huntington's disease*. J Neurosci, 1991. **Jun;11**(6): p. 1649-1659.
 159. Chen, Y., Stankovic R., Cullen K.M., Meiningner V., Garner B., Coggan S., Grant R., Brew B.J., Guillemin G.J., *The kynurenine pathway and inflammation in amyotrophic lateral sclerosis*. Neurotox Res, 2010. **Aug;18**(2): p. 132-142.
 160. Chen, Y., Meiningner V., Guillemin G.J., *Recent advances in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Emphasis on kynurenine pathway inhibitors*. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2009. **Mar;9**(1): p. 32-39.
 161. Németh, H., Toldi J., Vécsei L., *Kynurenines, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: preclinical and clinical studies*. J Neural Transm Suppl, 2006. **70**: p. 285-304.
 162. Guillemin, G.J., Meiningner V., Brew B.J., *Implications for the kynurenine pathway*

- and quinolinic acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*, 2005. **2**(3-4): p. 166-176.
163. Hartai, Z., Klivenyi P., Janaky T., Penke B., Dux L., Vecsei L., *Kynurenine metabolism in multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 2005. **Aug**; **112**(2): p. 93-96.
 164. Brietzke, E. and F. Kapczinski, *TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. **32**(6): p. 1355-61.
 165. Brietzke, E., et al., *Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder*. *J Affect Disord*, 2009. **116**(3): p. 214-7.
 166. Brietzke, E., et al., *Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder*. *Brain Behav Immun*, 2009. **23**(8): p. 1079-82.
 167. Kauer-Sant'Anna, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder*. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009. **12**(4): p. 447-58.
 168. Szelenyi, J. and E.S. Vizi, *The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system*. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. **1113**: p. 311-24.
 169. Wang, D.W., R.B. Zhou, and Y.M. Yao, *Role of cholinergic anti-inflammatory pathway in regulating host response and its interventional strategy for inflammatory diseases*. *Chin J Traumatol*, 2009. **12**(6): p. 355-64.
 170. Li, T., et al., *The vagus nerve and nicotinic receptors involve inhibition of HMGB1 release and early pro-inflammatory cytokines function in collagen-induced arthritis*. *J Clin Immunol*, 2010. **30**(2): p. 213-20.
 171. Lee, H.J., et al., *Chronic administration of lamotrigine downregulates COX-2 mRNA and protein in rat frontal cortex*. *Neurochem Res*, 2008. **33**(5): p. 861-6.
 172. Bazinet, R.P., et al., *Chronic carbamazepine decreases the incorporation rate and turnover of arachidonic acid but not docosahexaenoic acid in brain phospholipids of the unanesthetized rat: relevance to bipolar disorder*. *Biol Psychiatry*, 2006. **59**(5): p. 401-7.
 173. Bosetti, F., et al., *Chronic lithium downregulates cyclooxygenase-2 activity and prostaglandin E(2) concentration in rat brain*. *Mol Psychiatry*, 2002. **7**(8): p. 845-50.
 174. Brunello, N., et al., *Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. **21**(4): p. 219-25.
 175. Nery, F.G., et al., *Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Hum Psychopharmacol*, 2008. **23**(2): p. 87-94.
 176. Galecki, P., et al., *Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients*. *Hum Psychopharmacol*, 2009. **24**(4): p. 277-86.
 177. Mendlewicz, J., et al., *Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006. **21**(4): p. 227-31.
 178. Pasco, J.A., et al., *Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression: the association between use of statins and aspirin and the risk of major depression*. *Psychother Psychosom*, 2010. **79**(5): p. 323-5.
 179. Stafford, L., Berk, M., *The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression?* *J Clin Psychiatry*, 2010. **In press**.
 180. Stafford, L., Berk, M., *the use of statins after a cardiac intervention*. *J Clin Psychiatry*, 2010.
 181. Dodd, S., et al., *N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility*. *Expert Opin Biol Ther*, 2008. **8**(12): p. 1955-62.
 182. Ferreira, F.R., et al., *Antidepressant-like effects of N-acetyl-L-cysteine in rats*. *Behav Pharmacol*, 2008. **19**(7): p. 747-50.

183. Berk, M., et al., *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Biol Psychiatry, 2008. **64**(6): p. 468-75.
184. Parker, G., et al., *Omega-3 fatty acids and mood disorders*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(6): p. 969-78.
185. Ross, B.M., J. Seguin, and L.E. Sieswerda, *Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid?* Lipids Health Dis, 2007. **6**: p. 21.
186. Montgomery, P. and A.J. Richardson, *Omega-3 fatty acids for bipolar disorder*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005169.
187. Hirschfeld, R.M., et al., *Screening for bipolar disorder in the community*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(1): p. 53-9.
188. Fasmer, O.B., *The prevalence of migraine in patients with bipolar and unipolar affective disorders*. Cephalalgia, 2001. **21**(9): p. 894-9.
189. Low, N.C., G.G. Du Fort, and P. Cervantes, *Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder*. Headache, 2003. **43**(9): p. 940-9.
190. Goodwin, R.D., F. Jacobi, and W. Thefeld, *Mental disorders and asthma in the community*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(11): p. 1125-30.
191. Nasrallah, H.A., *Factors in antipsychotic drug selection: tolerability considerations*. CNS Spectr, 2003. **8**(11 Suppl 2): p. 23-5.
192. McElroy, S.L., et al., *Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(3): p. 207-13.
193. Fagiolini, A., et al., *Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(6): p. 528-33.
194. Keck, P.E. and S.L. McElroy, *Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(12): p. 1426-35.
195. Markowitz, G.S., et al., *Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(8): p. 1439-48.
196. O'Donovan, C., et al., *Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 322-30.
197. Overall, J.E., Gorham D.R., *The Brief Psychiatric Rating Scale*. Psychol Rep, 1962.
198. Guy, W., *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) Rockville, Md: National institute of Mental Health, 1976.
199. Erfurth, A., et al., *Distribution and gender effects of the subscales of a German version of the temperament autoquestionnaire briefTEMPS-M in a university student population*. J Affect Disord, 2005. **85**(1-2): p. 71-6.
200. Cassano, G.B., *Psicopatologia e clinica psichiatrica* UTET, 2006.
201. Manchanda, R., Hirsh SR *Does propranolol have an antipsychotic effect? A placebo controlled trial in acute Schizophrenia*. British J Psychiatry, 1986.
202. Dati ISTAT 2009.
203. *dati istat 2000*.
204. Kasper, D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 16/e*. McGraw-Hill, 2005.
205. Beers, M.H., Berkow, M.D., Bogin, R.M., Fletcher, A.J., Bondy, P.K., Dilts, P., Drossman, D.A., Faling, L.J., Frenkel, E.P., Gabbard, G.O., Hoeckelman, R.A., Mandell, G.L., Plum, F., Rossi, G.V., Tanser, P.H., *the Merck's Manual*. 1999.
206. Giannetti, A., *Trattato di dermatologia*. Piccin, 2002.
207. Naldi, L., Rebora A. , *Dermatologia basata sulle prove di efficacia*. Masson, 2006.
208. Branco, J.C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., Saraiva, F., Nacci, F., Thomas, E., Caubère, J.P., Le Lay, K., Taieb, C., Matucci-Cerinic, M., *Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries*. Semin

- Arthritis Rheum, 2010. **39**(6): p. 448-453.
209. Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I.J., Hebert, L., *The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 19-28.
 210. Giordano, N., Perpignano, G., Ranuccio, N., *Compendio di Reumatologia*. Elsevier, 2008(5): p. p.35.
 211. Bertolusso, L., Bagagli, F., Nebiacolombo, C., Sapone, N., Rossetti, S., Demarchi, B., Ponti, V., Bonardi, R., Pellicano, R., Astegiano, M., Rizzetto, M., *Epidemiology of IBD: A National Survey*. *Epidemiologia delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino in Italia* Società Italiana di Medicina Generale.
 212. Kuang KD, W.S., Fuh JL, Lu SR, Su TP, *Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes*. . . Headache 40:818-823, 2000.
 213. Beghi E, B.G., D'Amico D, Cortelli P, Cevoli S, Manzoni, T.P. GC, Tonini MC, Allais G, De Simone R, D'Onofrio F., and M.F. Genco S, Beghi M, Salvi S *Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study*. J Headache Pain 11:141-150, (2010)
 214. Merikangas KR, M.J., Angst J () *Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission*. . J Psychiat Res 2:197-210, 1993.
 215. Wang SJ, F.J., Juang KD, Lu SR *Migraine and suicidal ideation in adolescents aged 13 to 15 years*. Neurology 72:1148-1152, (2009)
 216. Guidetti V, G.F., Abrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O and e. al, *Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in a 8-year follow-up study*. . Cephalalgia 18:455-462, (1998)
 217. PPA, H., *5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine*. Journal of Neurology, 1991.
 218. AL, B.L.E., *Serotonin metabolism in chronic tension type Headache*. Cephalalgia, 1997.
 219. Beyer, J., et al., *Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(2): p. 401-4.
 220. Carney, C.P. and L.E. Jones, *Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study*. Psychosom Med, 2006. **68**(5): p. 684-91.
 221. Kilbourne AM, C.J., Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas GL., *Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2004. **6**: p. 368-373.
 222. McIntyre, R.S. and J.Z. Konarski, *Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2005. **66 Suppl 3**: p. 28-36.
 223. Bergman, R.N., Ader, M.J., *Atypical antipsychotics and glucose homeostasis*. Clin Psychiatry, 2005. **66**(4): p. 504-514.
 224. Casey, D.E., *Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry, 2004. **65 Suppl 18**: p. 27-35.
 225. Kemp, D.E., et al., *Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome*. Bipolar Disord, 2010. **12**(4): p. 404-13.
 226. N. D. Volkow, G.J.W., J. S. Fowler, D. Tomasi and R. Baler, *Food and Drug Reward: Overlapping Circuits in Human Obesity and Addiction*. Curr Topics Behav

- Neurosc, 2011.
227. Jacobson, D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M., *Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States*. Clin Immunol Immunopathol, 1997
228. American, A.o.A., *Asthma and Immunology Task Force on Allergic Disorders*. Executive Summary Report (1998).